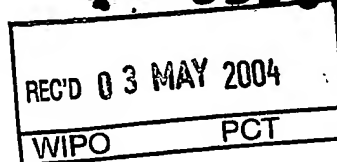


Rec'd PCT/PTO 26 APR 2005

**10/533683**

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 103 15 878.2

**Anmeldetag:** 08. April 2003

**Anmelder/Inhaber:** SCHWARZ-PHARMA AG,  
Monheim am Rhein/DE

**Bezeichnung:** Transdermale Verabreichung von (R)-3,3-  
Diphenylpropylamin-Monoestern

**IPC:** A 61 L 15/44

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 06. November 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

**BEST AVAILABLE COPY**

Kohle

## **Transdermale Verabreichung von (R)-3,3-Diphenylpropylamin-Monoestern**

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur transdermalen Verabreichung von (R)-3,3-Diphenylpropylamin-Monoestern sowie deren Verwendung zur Herstellung eines  
5    Arzneimittels zur transdermalen Verabreichung.

### **Beschreibung:**

10    In den vergangenen 50 Jahren ist der Anteil der Senioren innerhalb der Gesamtbevölkerung erheblich gestiegen. In dieser Gruppe gehören Blasenfunktionsstörungen zu den häufigsten Alterskrankheiten. Daher kommt der Entwicklung einer möglichst effektiven und schonenden Therapie von Blasenerkrankungen eine immer größere und besondere Bedeutung zu.

15    Bei der Dranginkontinenz liegt die Störung in einer Fehlfunktion des Blasenmuskels. Die Ursache ist dabei häufig eine Stimulation bzw. Hyperaktivität der muskarinergen Rezeptoren. Aus diesem Grund werden zur Therapie der hyperaktiven Blase und der damit verbundenen Symptome wie erhöhter Harndrang, Inkontinenz, Pollakisurie oder Nykturie bevorzugt die antimuskarinen Wirkstoffe Tolterodin und Oxybutynin  
20    eingesetzt.

Oxybutynin ist ein effektiver antimuskariner Wirkstoff, der jedoch beträchtliche Nebenwirkungen hat. Insbesondere wird von vielen Patienten die ausgeprägte Mundtrockenheit als äußerst unangenehm empfunden.

25

Tolterodin scheint gegenüber Oxybutynin den Vorteil einer niedrigeren muskarinen Nebenwirkungsrate aufzuweisen. Tolterodin wird im Organismus vorwiegend über das Cytochrom P 450-Isoenzym 2D6 zum aktiven Hauptmetaboliten 2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenol sowie - langsam - durch das  
30    Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 zum inaktiven Metaboliten dealkyliert.

Da Tolterodin ausschließlich über P450-Isoenzyme metabolisiert wird, besteht die potentielle Gefahr der Interaktionen mit dem Abbau anderer Wirkstoffe, z.B. mit Warfarin (Colucci, Annals of Pharmacotherapy 33, 1999, 1173), Antimykotika wie Ketoconazol  
35    (Brynne, Br J Clin Pharmacol 48, 1999, 564), Makrolidantibiotika, oder Proteasehemmern.

Diese Gefahr besteht insbesondere bei sogenannten Langsam-Metabolisierern, die einen Mangel an 2D6 haben, Tolterodin ausschließlich über 3A4 metabolisieren und eine deutlich erhöhte Tolterodin-Konzentration im Plasma aufweisen.

- 5 Die WO 99/58 478 beschreibt neue Derivate von 3,3-Diphenylpropylaminen als muskarinerge Wirkstoffe. Die offenbarten 3,3-Diphenylpropylamin-Derivate sind Prodrugs von 2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenol und werden beim Durchtritt durch biologische Membranen sowie im Plasma durch Esterasen hydrolysiert. Damit entfällt der 2D6-abhängige Abbaumechanismus.

10

Solche 3,3-Diphenylpropylamin-Derivate, z.B. 2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrate (INN: Fesoterodin), neigen daher im Gegensatz zu Tolterodin auch bei Langsam-Metabolisierern nicht zur Akkumulation, interferieren nicht mit P450 Induktoren/Inhibitoren und besitzen im Hinblick auf potentielle Wirkstoffinteraktionen und Wirkstoffakkumulation ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil.

15

Es bestand daher der Bedarf, dem Patientenkollektiv die Vorteile der in WO 99/58478 beschriebenen 3,3-Diphenylpropylamin-Derivate, insbesondere die Vorteile des Fesoterodines, zur Verfügung zu stellen. Gerade der Metabolisierungsweg von Tolterodin und die Nachteile von Oxybutynin (Mundtrockenheit) verdeutlichen den medizinischen Bedarf für ein Arzneimittel, das die Nachteile der beiden vorgenannten Substanzen nicht aufweist.

20

3,3-Diphenylpropylaminmonoester können als stabile kristalline Salze vorliegen. Ein bevorzugtes Beispiel hierfür ist das Fesoterodin-Hydrogenfumarat. Derartige Salze sind in der WO 01/35957 beschrieben und eignen sich insbesondere zur oralen oder parenteralen Therapie der hyperaktiven Blase.

25

Obwohl die orale Gabe dieser Verbindungen für die meisten Patienten eine geeignete Darreichungsform darstellt, besteht ein Bedarf an einer alternativen Form der Verabreichung. Dieser Bedarf resultiert nicht zuletzt auf dem hohen Alters der von Störungen der Blasenmotilität betroffenen Patienten, bei denen eine Reihe von Gründen gegen die orale Verabreichung von Arzneimitteln sprechen können.

30

So besteht in diesem Patientenkollektiv häufig eine Multimorbidität, wobei die Patienten in der Regel mehrere verschiedene Medikamente einnehmen. Um Wechselwirkungen mit der Resorption anderer Arzneimittel zu verhindern und/oder den Magendarmtrakt sowie die Leber nicht mit zusätzlichen Arzneimitteln zu belasten, ist eine Umgehung der Darmpassage und der ersten Leberpassage und somit eine nicht-orale Darreichungsform häufig wünschenswert.

Zudem haben zahlreiche ältere Patienten Probleme mit dem Schlucken fester Arzneiformen, während andere betagte Patienten eine gestörte gastrointestinale Absorption, z.B. auf Grund akuter oder chronischer Magen-Darmerkrankungen oder der Einnahme von Antiinfektiva, aufweisen.

Schließlich kann mit einer Darreichungsform, die den First-Pass Effekt der ersten Leberpassage vermeidet und die zudem einen Retardierungseffekt aufweist, eine konstantere Plasmakonzentration des Wirkstoffs erreicht werden, was im allgemeinen zu einer Absenkung der Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen, insbesondere Mundtrockenheit, bei gleichzeitig unveränderter oder sogar verbesserter klinischer Effektivität führt.

Die transdermale Verabreichung eines 3,3-Diphenylpropylamin-Monoesters und insbesondere von Fesoterodin ist eine attraktive Option, da sie beispielsweise die mit der oralen Gabe verbundenen Konzentrationsspitzen im Plasma und die damit verbundene Gefahr von muskarinergen Nebenwirkungen, insbesondere Mundtrockenheit, vermeidet.

Gelingt es, über einen längeren Zeitraum eine möglichst gleichmäßige Dosis des Wirkstoffs in den Kreislauf zu transportieren, könnte die Gesamt-Tagesdosis und damit die Effektivität des Wirkstoffs erhöht und gleichzeitig das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen gesenkt werden.

Es war daher ein Ziel der vorliegenden Erfindung, eine Vorrichtung bzw. ein Arzneimittel zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung der allgemeinen Formel I zur Verfügung zu stellen, das die folgenden Bedingungen erfüllt:

1. Die Vorrichtung sollte eine therapeutisch effektive Tagesdosis eines 3,3-Diphenylpropylamin-Monoesters transdermal verabreichen können.
  2. Nach einmaligem Auftrag des Arzneimittels sollte der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum, d.h. mindestens über 24 Stunden, bevorzugt über 48 oder 72 Stunden in therapeutisch effektiver Menge durch die Haut abgegeben werden.
  3. Der Wirkstoff sollte durch die Haut in einer möglichst konstanten Rate aufgenommen werden, so dass über die vorgesehene Applikationsdauer ein annähernd konstanter Plasmaspiegel aufrecht erhalten wird.
  4. Die Hautoberfläche, die mit der Vorrichtung (z.B. dem Pflaster) in Kontakt steht, sollte bevorzugt maximal 50 cm<sup>2</sup> groß sein.
  5. Auf Hautpenetrationsenhancer sollte möglichst verzichtet werden.
  6. Die Vorrichtung sollte möglichst einfach aufgebaut und kostengünstig herstellbar sein.
- Die Eignung eines transdermalen Arzneimittels zur kontrollierten, bevorzugt mehrtägigen Wirkstoffgabe wird nun aber von einer Vielzahl von Parametern und Erfordernissen beeinflusst, z.B.
- Art der transdermalen Zubereitung (Salbe, Gel, Pflaster, Spray)
  - Kontrolle der Wirkstofffreisetzung (passive Diffusion, Iontophorese, Ultraschall, Elektroporation)
  - der Wirkstoffkonzentration, Beladung und Sättigung der Darreichungsform,
  - der Hautdurchgängigkeit für den Wirkstoff unter okklusiven Bedingungen, z.B. nach Auftrag eines Pflasters,
  - der Art des Retardierungsprinzips, das eingesetzt wird, um einen kontinuierlichen steady-state Flux über ein oder mehrere Tage zu gewährleisten,
  - dem Herstellverfahren der Darreichungsform,
  - der erforderlichen Tagesdosis des Wirkstoffs,
  - der Verwendung des Wirkstoffs in optimaler Form (Base, Salz, Aggregatzustand, optische Konfiguration).

Ein Arzneimittel zur kontrollierten transdermalen Verabreichung ist somit ein hochkomplexes System, in dem eine Vielzahl von Faktoren oft unvorhersehbaren Einfluß auf die Eigenschaften der Wirkstoffformulierung und die Hautpenetration haben.

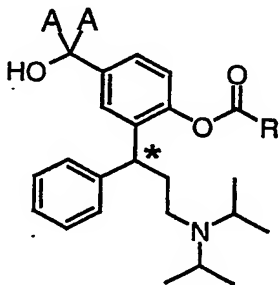
So ist trotz langjähriger Bemühungen der pharmazeutischen Industrie bis heute noch keine transdermale Verabreichungsform eines muskarinergen Wirkstoffs, wie z.B. Oxybutynin oder Tolterodin, auf dem Markt erhältlich.

- 5 Auch die transdermale Verabreichung des Tolterodin- Hauptmetaboliten 2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenol ist auf Grund seiner sehr niedrigen Penetrationsrate durch Humanhaut klinisch nicht ohne weiteres möglich (siehe Tabelle 1).

- 10 In der WO 99/58478 ist ein Hinweis enthalten, dass 3,3,-Diphenylpropylamin-Monoester prinzipiell hautdurchgängig sind, wenn eine Substanzlösung einem Test nach Thiemessen (Acta Pharm Technol 34, 1999, 99) unterzogen wird. Allerdings enthält die WO 99/58478 keine Lehre, wie eine Vorrichtung zur transdermalen Gabe ausgestaltet sein muß, um am Patienten einen möglichst konstanten transdermalen Wirkstoffflux von 3,3-Diphenylpropylaminmonoester über einen längeren Zeitraum zu erreichen.

- 15 Zudem erwiesen sich transdermale Arzneiformen, die unter Verwendung der aus WO 01/35957 bekannten hochreinen Salze von 3,3-Diphenylpropylamin-Monoestern hergestellt wurden, in aufwendigen Meßreihen wegen zu niedriger Fluxraten als  
20 therapeutisch ungeeignet (Tabelle 1).

Überraschenderweise wurde nun aber gefunden, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel I



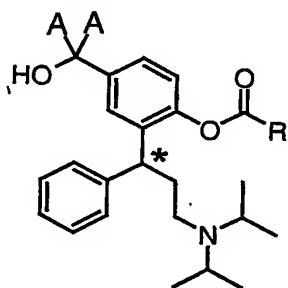
Formel I

5 in der A die Bedeutung von Wasserstoff oder Deuterium hat, R für eine Gruppe C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl steht, die jeweils mit Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Oxo oder Deuterium substituiert sein kann und wobei das mit „\* „ (Stern) markierte C-Atom in der (R)-Konfiguration vorliegt,

10 in einer zur therapeutischen Behandlung der überaktiven Blase ausreichende Menge von 0,5-20 mg während eines Zeitraums von mindestens 24 Stunden in konstanter Fluxrate durch Humanhaut befördert werden kann, wenn die Verbindung der allgemeinen Formel I in ausreichender Menge als freie Base in eine Polymerschicht, vorzugsweise eine selbstklebende Polymerschicht (Klebermatrix), einer transdermalen Vorrichtung eingebracht wurde.

15 Mit solch einer einfach aufgebauten flächenförmigen Vorrichtung mit einer Oberfläche von maximal etwa 50 cm<sup>2</sup> ist es überraschenderweise möglich, das klinisch relevante Dosierungsspektrum der Verbindungen der allgemeinen Formel I transdermal zur Verfügung zu stellen.

20 Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung der Formel I



Formel I

25 in der A die Bedeutung von Wasserstoff oder Deuterium hat, R für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl, die jeweils mit C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro, Amino, Hydroxy, Oxo, Mercapto oder Deuterium substituiert sein kann, wobei das mit „\* „ (Stern) markierte C-Atom in (R)-Konfiguration vorliegt,

dadurch charakterisiert, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Polymerschicht, vorzugsweise in einer selbstklebenden Polymerschicht (Klebermatrix), gelöst oder dispergiert vorliegt und in einer Fluxrate von 0,5-20 mg pro Tag durch Humanhaut freigesetzt wird.

5

Vorteilhafterweise wird der Wirkstoff in die Polymerschicht, z.B. in die Klebermatrix, in Form der freien Base eingebracht.

10

Unter dem Ausdruck „freie Base“ wird im Sinne der Erfindung verstanden, dass weniger als 20 Gew%, bevorzugt weniger als 10 %, 5 % oder 3%, besonders bevorzugt weniger als 1% der Verbindung der allgemeinen Formel I in Salzform vorliegt.

15

Werden die aus WO 01/35957 bekannten hochreinen Salze von 3-3-Diphenylpropylamin-Derivaten, z.B. das Fumaratsalz von Fesoterodin, in die Polymerschicht eingebracht, führt dies nur zu therapeutisch unzureichenden transdermalen Fluxraten. Auch der Zusatz geladener Moleküle, wie z.B. Silicate oder Chitosan, oder von Hautpenetrationsverstärker, wie Ölsäure oder Polyglycolmonolaurat zu den Wirkstoffsalt-haltigen Matrices führt nicht zu zufriedenstellenden Fluxraten (Tabelle 1).

20

Auch eine in-situ Freisetzung der Base aus dem korrespondierenden Salz durch die Zugabe von Calciumsilikat während der Herstellung der Klebermatrix, wie in WO 94/07486 beschrieben, führt in der Regel nicht zu den gewünschten Fluxraten durch Humanhaut (Tabelle 1). Die in-situ Umsetzung zur freien Base verläuft im allgemeinen nicht vollständig, so daß ein zu hoher Anteil des Wirkstoffs in protonierter Form in der Matrix vorliegt.

25

30

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Vorrichtungen sollte die Verbindung der allgemeinen Formel I daher der Polymermatrixmasse bevorzugt bereits in Form der freien Base zugesetzt werden. In diesem Fall führten alle getesteten Matrices zu therapeutisch relevanten Fluxraten (Tabelle 1)



Tabelle 1:

| Lot-No                  | Haftkleber | Verfahren     | Wirkstoff-<br>beladung<br>(Gew%<br>Fesoterodin) | Matrix-<br>gewicht<br>(g/m <sup>2</sup> ) | Flux µg/cm <sup>2</sup> /Tag<br>(nach 24 h) |           |
|-------------------------|------------|---------------|---|---|---|-----------|
|                         |            |               |   |   | Mäusehaut                                   | Humanhaut |
| 20111080 <sup>1</sup>   | Acrylat    | Lösungsmittel | 15  | 100                                       | 705   | n.b.      |
| 20111085 <sup>1</sup>   | EVA        | Heißschmelz   | 15  | 84  | 510   | 323,7     |
| 20111086 <sup>1</sup>   | Silikon    | Heißschmelz   | 15  | 63  | 495   | n.b.      |
| 20111087 <sup>1</sup>   | SxS        | Heißschmelz   | 15  | 89  | 460   | 383,8     |
| 20002031 <sup>2</sup>   | Acrylat    | Lösungsmittel | 15 Fumarat                                      | 105                                       | 27  | n.b.      |
| 20104035 <sup>2,3</sup> | Acrylat/OL | Lösungsmittel | 15 Fumarat                                      | 110                                       | 84  | n.b.      |
| 20106061 <sup>4</sup>   | Silicon    | Lösungsmittel | 15 Fumarat                                      | 60  | n.b.  | 24,2      |
| 20106043 <sup>5</sup>   | Silikon    | Heißschmelz   | 15 DiOH <sup>5</sup>                            | 101                                       | n.b.  | 2,3       |

n.b.=nicht bestimmt; <sup>1</sup>=Zur Matrix wurde Fesoterodin als freie Base zugesetzt;

5 <sup>2</sup>=Vergleichsbeispiel hergestellt durch Verwendung des Fesoterodin-Fumaratsalzes;

<sup>3</sup>=Vergleichsbeispiel hergestellt durch Verwendung des Fesoterodin-Fumaratsalzes mit Ölsäure als Permeationsenhancer; <sup>4</sup>=Vergleichsbeispiel hergestellt durch in-situ Freisetzung der Base aus dem Fumaratsalz in der Klebermatrix; <sup>5</sup>=Vergleichsbeispiel hergestellt durch Verwendung des Dihydroxymetaboliten (2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenol) von Fesoterodin.

10

Bevorzugt sollte der Salzanteil der Verbindung der allgemeinen Formel I daher möglichst gering sein. Typischerweise sollte der Teil der Verbindung der allgemeinen Formel I, der in Salzform in die Polymermatrix eingebracht wird, weniger als 20 Gew%, bevorzugt weniger als 10 %, 5 % oder 3% und besonders bevorzugt weniger als 1% des Gesamtgewichts des eingesetzten Wirkstoffs betragen.

15

Erfindungsgemäß liegen die Verbindungen der allgemeinen Formel I zu über 90%, bevorzugt zu über 95% besonders bevorzugt zu über 99% als optische hochreine

20

Enantiomere in (R)-Konformation vor. Dies bedeutet, dass weniger als 10%, bevorzugt

weniger als 3%, besonders bevorzugt weniger als 1% der Verbindungen in (S)-Konfiguration vorliegen.

5 In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung hat die Polymermatrix ein Gewicht von 30-300 g/m<sup>2</sup>, enthält 50-95 Gew% eines Polymers, bevorzugt eines selbstklebenden Polymers (Haftklebers), und 5-40 Gew% einer Verbindung der allgemeinen Formel I (jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Polymerschicht).

10 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die Vorrichtung dadurch charakterisiert, dass sie

- (a) eine Grundfläche von maximal 50 cm<sup>2</sup> aufweist,
- (b) eine selbstklebende Polymerschicht umfasst, die
  - (b1) ein Gewicht von 30-300 g/m<sup>2</sup> aufweist,
  - 15 (b2) 50-95 Gew% eines Haftklebers enthält,
  - (b3) eine Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Konzentration von 5-40 Gew% bezogen auf das Gesamtgewicht der Polymerschicht enthält und besonders bevorzugt,
- (c) besagte Verbindung der allgemeinen Formel I über einen Zeitraum von mindestens 24
- 20 Stunden mit einer steady-state Fluxrate von mindestens 4 µg/cm<sup>2</sup>/Stunde durch Humanhaut abgibt.

25 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält das Arzneimittel eine Verbindung der allgemeinen Formel I, wobei R ausgewählt aus der Gruppe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, 1-Propyl, Isopropyl, 1-Butyl, 2-Butyl, tert.-Butyl, iso-Butyl, Pentyl und Hexyl.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält das Arzneimittel zur transdermalen Verabreichung in seiner Polymermatrix als Wirkstoff (R)-

30 2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrat (Fesoterodin).

Erfindungsgemäß bezeichnet der Ausdruck „C<sub>1-6</sub>-Alkyl“ eine geradkettige oder verzweigtkettige Kohlenwasserstoffgruppe mit 1-6 C-Atomen.

Unter dem Ausdruck „C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl“ wird eine zyclische Kohlenwasserstoffgruppe mit 3-10 Kohlenstoffatomen verstanden.

Unter den Ausdruck „Polymer“ werden in dieser Patentanmeldung auch Copolymere subsumiert.

Unter dem Ausdruck „Polymermatrix“ wird in der vorliegenden Erfindung eine Schicht, Lage oder Masse verstanden, die ein oder mehrere Polymere umfasst. Ist die Polymermatrix selbstklebend, wird sie auch als „Klebermatrix“ bezeichnet.

Bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung handelt es sich um eine üblicherweise flächenförmige transdermale Vorrichtung/Arzneiform vom Matrix-Typ, das heißt, der Wirkstoff liegt in eine Polymerschicht oder -masse eingebettet (gelöst oder dispergiert) vor.

Vorzugsweise enthält die Vorrichtung eine monolithische Klebermatrix, in die der Wirkstoff eingebettet ist.

Ein Beispiel für einen typischen Aufbau einer monolithischen transdermalen Vorrichtung ist in Abbildung 4 wiedergegeben. Die dort beschriebene Vorrichtung besteht aus der wirkstoffhaltigen Klebermatrix (1), einer für die Inhaltsstoffe der Klebermatrix inerten und undurchlässigen Rückschicht, die sich nach dem Auftrag des Pflasters auf der Haut des Patienten auf der der Haut abgewandten Seite des Pflasters befindet (2) sowie einer die Klebermatrix bei Lagerung schützenden, unmittelbar vor dem Gebrauch ablösbaren Schicht (3).

Die Fläche der transdermalen Vorrichtung beträgt erfindungsgemäß maximal 50 cm<sup>2</sup>, bevorzugt maximal 40 cm<sup>2</sup>. Besonders bevorzugte Pflastergrößen liegen zwischen 5 und 35 cm<sup>2</sup>, ganz besonders bevorzugt zwischen 10 und 30 cm<sup>2</sup>.

Die den Haftkleber und den Wirkstoff enthaltende Polymermatrix, z.B. die Klebermatrix, hat typischerweise eine Dicke von 30-300 µm, bevorzugt von 40-200 µm und ein Durchschnittsgewicht von 30-300 g/m<sup>2</sup>, bevorzugt von 40-200 g/m<sup>2</sup>.

Der Wirkstoff liegt in der Polymermatrix, vorzugsweise in der Klebermatrix erfindungsgemäß in einer Konzentration von 5-40 Gew%, bevorzugt 7-30 Gew% und besonders bevorzugt 8-20 Gew% bezogen auf das Gesamtgewicht der Klebermatrix vor, wenn die Vorrichtung/das Arzneimittel zum Beispiel zur 2-3 täglichen Applikation vorgesehen ist. Soll ein Arzneimittel zur 7-tägigen Verabreichung einer Verbindung der allgemeinen Formel I hergestellt werden, werden Wirkstoffkonzentrationen über 15 Gew%, bevorzugt 20-40 Gew% eingesetzt.

Die Wirkstoffbeladung der Polymerschicht, z.B. der Klebermatrix, kann daher zwischen 0,15 und 12 mg/cm<sup>2</sup> liegen. Bevorzugte Beladungsstärken sind Beladungen zwischen 0,25 und 7,5 mg/cm<sup>2</sup>, besonders bevorzugt zwischen 0,32 und 4 mg/cm<sup>2</sup>. Bei Vorrichtungen zur 7-tägigen Applikation liegt die Beladung bevorzugt bei mindestens 2 mg/cm<sup>2</sup>.

In einer Ausführungsform der Erfindung liegt die freie Base der allgemeinen Formel I dabei in einer Konzentration vor, die zur Übersättigung der jeweiligen Polymermatrix mit Wirkstoff führt. Dies kann zur Bildung von sogenannten Mikroreservoirien führen, die tropfenförmig in der Matrix, insbesondere in einer hydrophoben Matrix, z.B. vom Silikontyp, vorliegen.

In diesem Fall wird bevorzugt, dass die Wirkstoff-haltigen Mikroreservoirie in der Matrix eine möglichst gleichmäßige mittlere Größenverteilung von maximal 50% der Schichtdicke der Matrix aufweisen. Dies kann durch eine intensive Homogenisierung der Matrix bei der Herstellung gewährleistet werden, so daß besonders bevorzugt eine mittlere Tröpfchengröße von bis zu 30 µm resultiert.

In einer anderen Ausführungsform der Erfindung liegt der Wirkstoff in einer Konzentration vor, in der er vollständig in der Matrix, z.B. in einer Acrylatmatrix, gelöst ist.

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Vorrichtungen verwendeten freien Basen der allgemeinen Formel I lassen sich prinzipiell gewinnen, wie in WO 99/58478 offenbart. Hierzu wird (R)- 2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenol unter basischen Bedingungen mit einem geeigneten Säurechlorid, z.B. Isobuttersäurechlorid, umgesetzt.

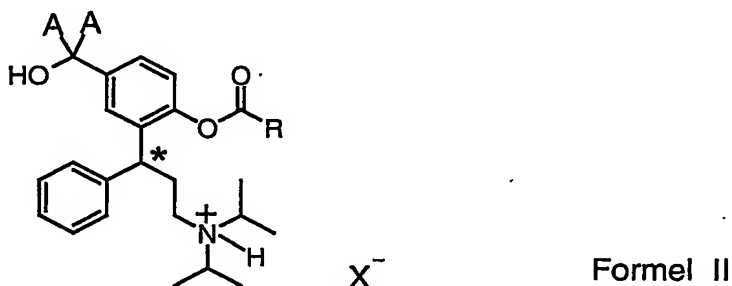
Diese Reaktion führt jedoch nur zu ca 90% bis maximal ca. 94% des gewünschten Hauptproduktes (B). Das Produkt enthält regelmäßig 6-10% Verunreinigungen der Ausgangssubstanz (A) sowie ungewünschte Reaktionsprodukte in Form des entsprechenden Diesters (C), bzw. durch Bildung des Monoesters (D) der 4-Hydroxygruppe (siehe Figur 1) sowie durch Polymerisierung.

Für pharmazeutische Präparate wird aber in der Regel eine Reinheit von über 97 Gew% bevorzugt.

Es wurde gefunden, dass eine freie Base der allgemeinen Formel I in einer Reinheit von regelmäßig über 97 Gew%, bevorzugt über 98 Gew%, besonders bevorzugt über 98,5 Gew% und ganz besonders bevorzugt über 99 Gew% in hoher Ausbeute von in der Regel über 90 Mol % gewonnen werden kann, wenn die freie Base hergestellt wird, in dem sie mit einem geeigneten Reagenz aus einem hochreinen kristallinen Salz freigesetzt wird.

Unter dem Ausdruck „hochrein“ wird in dieser Anmeldung ein Reinheitsgrad von mindestens 97 Gew%, bevorzugt über 98 Gew%, besonders bevorzugt über 98,5 Gew% und ganz besonders bevorzugt über 99 Gew% verstanden. Der Reinheitsgrad wird dabei bestimmt wie im Methodenteil beschrieben.

Die erfindungsgemäßen hochreinen Basen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem sie aus hochreinen kristallinen Salzen der allgemeinen Formel II freigesetzt werden:



wobei A und R die weiter oben angegebene Bedeutung haben,  $X^-$  der Säurerest einer physiologisch verträglichen Säure ist, und wobei das mit „\*“ (Stern) markierte C-Atom in (R)-Konfiguration, in (S)-Konfiguration oder als Mischung davon vorliegen kann.

Als Säurerest  $X^-$  kommt dabei insbesondere das Anion einer der nachfolgend genannten Säuren in Betracht: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, DL-Äpfelsäure, L-(-)-Äpfelsäure, D-(+)-Äpfelsäure, DL-Weinsäure, L-(+)-Weinsäure, D-(-)-Weinsäure, Citronensäure, L-Asparaginsäure, L-(+)-Ascorbinsäure, D-(+)-Glucuronsäure, 2-Oxopropionsäure (Brenztraubensäure), Furan-2-carbonsäure (Brenzschleimsäure), Benzoessäure, 4-Hydroxybenzoessäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, 4-Hydroxyzimtsäure, Gallussäure, Hippursäure (N-Benzoyl-glycin), Acetursäure (N-Acetylglycin), Phloretinsäure (3-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure), Phthalsäure, Methansulphonsäure oder Orotsäure, wobei die Säureanionen Hydrogenfumarat und Hydrochlorid besonders bevorzugt werden.

Aus dieser hochreinen Verbindung der allgemeinen Formel II werden die korrespondierenden hochreinen freien Basen durch Zugabe entsprechender Reagenzien freigesetzt.

Geeignete Reagenzien sind alkalische Verbindungen aus der Gruppe der

- Hydroxide, Carbonate und Hydrocarbonate der Alkali- und Erdalkalimetalle,
- Amine, Polyamine und basischen Polyaminosäuren, die sowohl in Lösung als auch auf Trägern fixiert vorliegen können,
- basischen Ionentauscher,

wobei schwach alkalische Verbindungen mit einem  $PK_B$  von 8-11 bevorzugt werden.

Als "Freisetzungsreagenz" besonders bevorzugt wird ein Monohydrogencarbonat eines Alkali- oder Erdalkalimetalls, wobei Natrium-Hydrogencarbonat ganz besonders bevorzugt wird.

In einem bevorzugten Herstellverfahren wird zunächst Salz der Formel II in Wasser aufgenommen und mit einem basischen Freisetzungsreagens, z.B. einem Hydrogencarbonat, versetzt. Dann wird mit einem geeigneten Lösemittel ausgeschüttelt und die organische Phase eingeeengt, bis hochreine Base der Formel I als viskoses Öl zurückbleibt. Ein solches Verfahren wird näher in Ausführungsbeispiel C. dargestellt.

Geeignete Lösemittel für solche Verfahren sind insbesondere Dichlormethan, tert-Butylmethylether, Aceton, Ethylmethylether sowie Toluol, wobei Dichlormethan bevorzugt wird.

In einem alternativen Herstellverfahren wird das hochreine Salz der Formel II in einem geeigneten Lösemittel aufgenommen und dann über einen Träger geleitet, der beispielsweise immobilisierten Ionentauscher enthält. Das Eluat enthält dann die  
5 hochreine Base der allgemeinen Formel I.

Besonders bevorzugt wird zur Herstellung der hochreinen freien Base von (R)-2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrat als  
Ausgangsverbindung der Formel II (R)-2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-  
10 (hydroxymethyl)phenyl isobutyrat hydrogenfumarat eingesetzt.

Die Herstellung der hochreinen Salze der Formel II ist aus WO 01/35957 bekannt. Hierzu wird zunächst eine Lösung von 2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-  
(hydroxymethyl)phenol in basischer Lösung mit einem Säurechlorid, z.B.

15 Isobuttersäurechlorid, umgesetzt. Die resultierende Base mit niedrigem Reinheitsgehalt wird dann unter Erwärmen mit einer Säure, z.B. Fumarsäure, versetzt. Das entstandene Salz der allgemeinen Formel II lässt sich in geeigneten Lösungsmitteln auskristallisieren. Die Kristalle werden erneut gelöst und rekristallisiert. Dieser Prozess kann gegebenenfalls  
wiederholt werden, bis eine Verbindung der Formel II mit dem gewünschten Reinheitsgrad  
20 erhalten wird. Aus diesen Salzen wird die hochreine freie Base der Formel I wie oben beschrieben freigesetzt.

Tabelle 2 zeigt die Aufreinigung von Fesoterodin-Base durch das oben beschriebene Verfahren

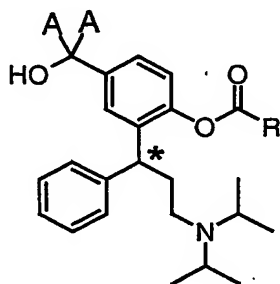
| Verfahrensschritte <sup>a)</sup>            | Reinheit B oder E (%) |
|---|-----------------------|
| 1. chemische Synthese von B aus A           | 94,37                 |
| 2. Herstellung des Salzes E aus B (1.)      | 92,58                 |
| 3. Umkristallisierung des Salzes E aus (2.) | 99,32                 |
| 4. Freigesetzte hochreine Base B aus E (3.) | 99,14                 |

a) A, B, C, E: R = i-Pr, s. Abbildung 1 von 4

Das beschriebene Verfahren erlaubt erstmals die effiziente Darstellung der freien Base der allgemeinen Formel I in hochreiner Form und damit auch erstmals die Verwendung

der hochreinen Basen der allgemeinen Formel I zur Herstellung der erfindungsgemäßen Vorrichtungen zur kontrollierten transdermalen Verabreichung.

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist daher eine Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung der Formel I

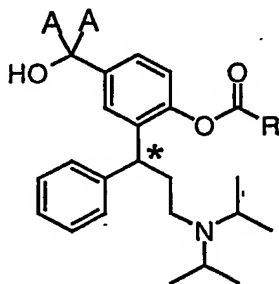


Formel I

in der A die Bedeutung von Wasserstoff oder Deuterium hat, R für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl, die jeweils mit C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro, Amino, Hydroxy, Oxo, Mercapto oder Deuterium substituiert sein kann, wobei das mit „\*“ (Stern) markierte C-Atom in (R)-Konfiguration vorliegt,

dadurch charakterisiert, dass die Vorrichtung hergestellt wird, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel I als freie Base mit einem Reinheitsgrad von 97 Gew%, bevorzugt über 98 Gew%, besonders bevorzugt über 98,5 Gew% und ganz besonders bevorzugt über 99 Gew% in eine Polymerschicht, bevorzugt in eine selbstklebenden Polymermatrix (Klebermatrix) eingebracht wird.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung ist eine flächenförmige Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung der Formel I



Formel I



wobei A Wasserstoff oder Deuterium darstellt, R für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl, die jeweils mit C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro, Amino, Hydroxy, Oxo, Mercapto oder Deuterium substituiert sein kann, wobei das mit „\*“ (Stern) markierte C-Atom in (R)-Konfiguration vorliegt, dadurch charakterisiert, dass die Vorrichtung umfasst

(a) eine Grundfläche von maximal 50 cm<sup>2</sup>,

10. (b) eine selbstklebende Polymerschicht, die

(b1) ein Gewicht von 30-300 g/m<sup>2</sup> aufweist,

(b2) 50-95 Gew% eines Haftklebers enthält,

(c) eine in der selbstklebenden Polymerschicht (b) gelöste oder dispergierte Verbindung der allgemeinen Formel I, die

15. (c1) in einer Konzentration von 5-40 Gew% bezogen auf das Gesamtgewicht der Polymerschicht vorliegt,

(c2) bevorzugt in Form der freien Base mit einem Salzgehalt von weniger als 10 Gew% sowie

20. (c3) vorzugsweise in einem Reinheitsgrad von über 97 Gew%, bevorzugt über 98 Gew%, besonders bevorzugt über 98,5 Gew% und ganz besonders bevorzugt über 99 Gew% in besagte Polymerschicht eingebracht wird.

25. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist die in die Polymerschicht eingebrachte Verbindung die hochreine freie Base von (R)-2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrat (Fesoterodin).

Zur Herstellung der Polymerschicht kommen diverse in der Pflastertechnologie bekannte Polymere in Frage, wobei die Verwendung haftklebender Polymere, wie weiter unten näher erläutert, bevorzugt wird.

30

Im allgemeinen wird der Flux eines bestimmten Wirkstoffs durch Humanhaut wesentlich bestimmt durch die verwendete Matrix, in der der Wirkstoff eingebettet ist. Im

vorliegenden Fall führten entgegen der Erwartung alle verwendeten selbstklebenden Matrices in-vitro zu hohen Fluxraten durch Säugerhaut (Abbildung 3, Tabelle 1). Der

35. Grund hierfür sind die außergewöhnlich guten Hautpenetrations-Eigenschaften der freien Basen der allgemeinen Formel I im Allgemeinen und von Fesoterodin im Besonderen.

Es wird derzeit davon ausgegangen, dass im Durchschnitt eine effektive Tagesdosis von 0,5-20 mg, üblicherweise von mindestens 3 mg/Tag, z.B. 3-20 mg/Tag, bevorzugt 3-15 mg/Tag und besonders bevorzugt 4-12 mg/Tag des Wirkstoffs, bzw. des aktiven

- 5 Metaboliten (R)-2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)-phenol durch die Haut eines Patienten befördert werden muss. In Ausnahmefällen kann eine geringere Tagesdosis von 0,5-3 mg/Tag oder eine höhere Dosis von über 20 mg/Tag hinreichend bzw. erforderlich sein.

- 10 Tabelle 3 zeigt, dass TTS, bei denen die hochreine Base von (R)- Fesoterodin in einer Menge von 15 Gew% in geeignete Klebermatrices vom SXS- oder EVA-Typ eingebracht wurde, bei in-vitro Versuchen mit Humanhaut zu Fluxraten führen, die bei entsprechender Auftragsfläche von 5-50 cm<sup>2</sup> therapeutisch gewünschte Tagesdosen wie folgt ermöglichen:

15

| Fluxrate Fesoterodin durch Humanhaut (mg/Tag) bezogen auf die TTS-Größe |                   |                    |                    |                    |                    |                    |
|---|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| TTS-Grösse  | 5 cm <sup>2</sup> | 10 cm <sup>2</sup> | 20 cm <sup>2</sup> | 30 cm <sup>2</sup> | 40 cm <sup>2</sup> | 50 cm <sup>2</sup> |
| Haftkleber  |                   |                    |                    |                    |                    |                    |
| EVA   | 1,6               | 3,2                | 6,5                | 9,7                | 13                 | 16                 |
| SXS   | 1,9               | 3,8                | 7,6                | 11,4               | 15,2               | 19                 |

- Überraschenderweise lieferte das erfindungsgemäße, Fesoterodin als freie Base enthaltende Arzneimittel in den getesteten Matrices transdermale steady-state Fluxraten durch Humanhaut von über 300 µg/cm<sup>2</sup>/Tag, d.h. von über 13 µg/cm<sup>2</sup>/h über einen
- 20 Zeitraum von mindestens 48 Stunden (Abbildung 2).

Dabei übersteigen die erzielbaren in-vitro Fluxraten durch Humanhaut aus den erfindungsgemäßen Polymermatrices diejenigen aus freier Lösung, die in WO 99/58478 angegeben wurden, überraschend deutlich.

Durch die konstant hohen Fluxraten ermöglichen die erfindungsgemäßen Matrices aber überraschenderweise die Herstellung von Vorrichtungen zur kontrollierten transdermalen Verabreichung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, insbesondere (R)- 2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrat (Fesoterodin freie Base) über den gesamten therapeutisch relevanten Dosierungsbereich von 0,5-20 mg/Tag und in konstanter Fluxrate über mindestens 24 Stunden, ohne eine Gesamtoberfläche von 50 cm<sup>2</sup> signifikant zu überschreiten.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist daher ein Arzneimittel zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung der allgemeinen Formel I in Form der freien Base, insbesondere (R)- 2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrat (Fesoterodin freie Base) über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden, bevorzugt mindestens 48 Stunden, in einer konstanten Fluxrate von mehr als 125 µg/h, bevorzugt 125-850 µg/h, besonders bevorzugt 125-650 µg/h und ganz besonders bevorzugt 150-500 µg/h.

Ein anderer Aspekt der Erfindung ist ein Arzneimittel zur konstanten transdermalen Verabreichung einer Verbindung der allgemeinen Formel I in Form der freien Base, insbesondere (R)- 2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrat (Fesoterodin freie Base) über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden, bevorzugt mindestens 48 Stunden in einer steady-state Fluxrate von mehr als 4 µg/cm<sup>2</sup>/h, bevorzugt von mehr als 6 µg/cm<sup>2</sup>/h, besonders bevorzugt von mehr als 8 µg/cm<sup>2</sup>/h, 10 µg/cm<sup>2</sup>/h oder mehr als 12 µg/cm<sup>2</sup>/h, wobei die Fluxraten in einem in-vitro Humanhautmodell nach Tanojo bestimmt werden, wie in Ausführungsbeispiel 3.2 angegeben.

Das bei der vorliegenden Erfindung verwendete Humanhaut-Modell nach Tanojo hat sich als ausgezeichnetes Modell erwiesen, in dem die gemessenen in-vitro-Fluxraten mit den in-vivo Fluxraten und Plasmaspiegeln korrelierten, die in mehreren klinischen Studien mit verschiedenen aminohaltigen Wirkstoffen gemessen wurden.

Die mit den erfindungsgemäßen Vorrichtungen gemessenen täglichen Fluxraten entsprechen der Menge, die sich in klinischen Studien bei oraler Verabreichung als bei den meisten Patienten optimale effektive Dosis von (R)- 2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-

phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrate (Fesoterodin) herausgestellt hat (ca. 4-12 mg pro Tag) und die zu therapeutischen Plasmaspiegeln von 1-15 ng/ml, bevorzugt von 2-12 ng/ml, besonders bevorzugt von 3-10 ng/ml des Metaboliten (R)-2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenol führt.

5

Ein anderer Aspekt der Erfindung ist daher ein Arzneimittel zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, insbesondere (R)-2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrate (Fesoterodin freie Base) in einer Fluxrate, die zu Herstellung eines konstanten Plasmaspiegels von 1-15 ng/ml, bevorzugt von 2-12 ng/ml, besonders bevorzugt 3-10 ng/ml des Metaboliten (R)-2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenol über einen Zeitraum von mindestens 24, bevorzugt mindestens 36 Stunden führt.

10

Unter dem Ausdruck „steady-state“ wird in der vorliegenden Patentanmeldung ein Fließgleichgewicht verstanden, das sich nach einer initialen lag-Phase nach dem erstmaligen Auftragen der erfindungsgemäßen Vorrichtung einstellt.

15

Unter „steady-state Fluxrate“ wird eine Fluxrate verstanden, die sich nach der initialen lag Phase einstellt.

20

Unter dem Ausdruck „konstante Fluxrate“ wird in dieser Patentanmeldung eine steady-state Fluxrate verstanden, bei der eine Verbindung der allgemeinen Formel I in einer mittleren Fluxrate durch Humanhaut transportiert wird, die eine intraindividuelle Variabilität CV über die Zeit von maximal 30 %, bevorzugt maximal 20 % oder sogar maximal 10 % aufweist, wobei CV nach der Gleichung  $CV = (sd : \bar{x}) \times 100 \%$  bestimmt wird (siehe Berechnung Cawello (ED) in „Parameters for Compartment-free Pharmacokinetics“, Shaker Verlag, Aachen, 1999, Seite 112). Eine Tagesdosis wird dabei in einer mittleren Fluxrate von Tagesdosis:24 (mg/Stunde) mit einer CV von 30 % verabreicht. Für den Fachmann ist klar, dass sich eine konstante Fluxrate erst nach einer initialen Anflutungsphase („lag-Phase“) nach erstmaligem Auftrag der Vorrichtung einstellt. Die lag-Phase wird daher bei der Berechnung der konstanten Fluxrate nicht berücksichtigt.

25

30

Unter dem Ausdruck „Fluxrate durch Humanhaut“ wird in dieser Patentanmeldung, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben, eine Fluxrate verstanden, die im in vitro-

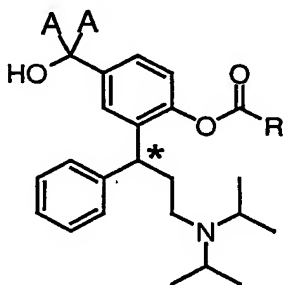
Humanhautmodell nach Tanojo, wie in Ausführungsbeispiel 3.2 beschrieben, gemessen wurde.

Unter dem Ausdruck „konstanter Plasmaspiegel“ wird in dieser Patentanmeldung verstanden, dass der Patient nach einer initialen Anflutungsphase nach dem ersten Auftragen der erfindungsgemäßen Arzneimittel über wenigstens 80%, bevorzugt wenigstens 85% und besonders bevorzugt wenigstens 90% der Zeit der Administration der erfindungsgemäßen Arzneimittel einen definierten Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten aufweist.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen enthalten in der Polymerschicht im allgemeinen 50-95 Gew%, bevorzugt 70-90 Gew% eines Polymers, bevorzugt eines haftklebenden Polymers („Haftkleber“).

Als Basis für eine selbstklebende Polymerschicht kommen dabei grundsätzlich die in der Pflastertechnologie bekannten Haftkleber in Frage, wie beispielsweise Silikonkleber, Ethylvinylacetat (EVA)-Kleber, Styrol-Block-Copolymer (SXS)-Kleber, Acrylatkleber, Polyurethankleber, Vinylacetatkleber sowie adhesive Gummen, z.B. Polyisobutylene, Polybutadiene, Neoprene oder Polyisoprene sowie geeignete Mischungen dieser Kleber.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung der Formel I



Formel I

wobei A die Bedeutung von Wasserstoff oder Deuterium hat, R für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl, die jeweils mit C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro, Amino, Hydroxy, Oxo, Mercapto oder Deuterium substituiert sein kann, wobei das mit „\*“ (Stern) markierte C-Atom in (R)-Konfiguration vorliegt,

die dadurch charakterisiert ist, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel I vorzugsweise in Form der freien Base in eine selbstklebende Polymerschicht eingebracht ist, wobei die selbstklebende Polymerschicht mindestens einen Haftkleber aus der Gruppe der Silikonkleber, Ethylvinylacetat (EVA)-Kleber, Styrol-Block-Copolymer (SXS)-Kleber, Acrylatkleber, Polyurethankleber, Vinylacetatkleber, der adhesiven Gummien, z.B. Polyisobutylene, Polybutadiene, Neoprene oder Polyisoprene oder geeignete Mischungen dieser Kleber umfasst.

Die Herstellung der wirkstoffhaltigen Polymerschichten kann grundsätzlich im Lösemittelverfahren oder im Heißschmelzverfahren erfolgen.

Im Lösemittelverfahren werden Wirkstoff und Polymer sowie etwaige weitere Hilfsmittel jeweils in Lösemitteln gelöst und dann miteinander vermischt. Die Mischung wird dann auf Folie ausgestrichen und die Lösemittel unter Erwärmung abgedampft.

Im Heißschmelzverfahren werden die Polymere sowie etwaige Hilfsstoffe ohne Verwendung von Lösemitteln thermisch aufgeschmolzen, gemischt und die Schmelze auf Folie ausgestrichen. Der Wirkstoff wird in der Regel direkt in die flüssige Schmelze eingebracht. Für das Heißschmelzverfahren eignen sich insbesondere solche Polymere, die bei Verarbeitungstemperaturen von 200 °C ausreichend flüssig sind, d.h. bevorzugt eine dynamische Viskosität von unter 100 Pa.s aufweisen. Die dynamische Viskosität kann dabei bestimmt werden, wie in US 5,328,696 beschrieben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel, insbesondere Fesoterodin, erwiesen sich bei den Bearbeitungstemperaturen bis 200°C im Heißschmelzverfahren als überraschend stabil.

Als Haftkleber besonders geeignet sind die bekannten Polymere vom Acrylat-Typ, vom SxS-Typ, vom EVA-Typ sowie vom Silikon-Typ, insbesondere heißschmelzfähige Silikon-Weichmacher-Mischungen. Diese Kleber weisen eine ausreichende Haftfähigkeit auf Humanhaut auf und liefern bezüglich der hochreinen Basen der allgemeinen Formel I, insbesondere bezüglich Fesoterodin, ausgezeichnete Fluxraten. Diese Kleber sind gut hautverträglich und für pharmazeutische Zwecke geeignet. Die Eigenschaften und die Herstellung dieser bevorzugten Haftkleber werden im folgenden beispielhaft näher erläutert:

Silikonkleber:

Bevorzugte Silikonhaftkleber sind amin-resistente, druck-sensitive Polyorgano-siloxankleber.

5

Silikonhaftkleber stellen in den meisten Fällen Polydimethylsiloxane dar, allerdings können prinzipiell statt Methylgruppen auch andere organische Reste, wie z.B. Ethyl oder Phenylgruppen vorhanden sein. Aminresistente Silikonhaftkleber zeichnen sich im allgemeinen dadurch aus, dass sie keine oder nur wenige freie Silanolfunktionen enthalten, da die Si-OH-Gruppen alkyliert wurden. Solche Kleber sind in der EP 180 377 beschrieben. Besonders bevorzugte Kleber sind Kondensate oder Mischungen von Silikonharzen und Polyorganosiloxanen, wie beispielsweise in US RE 35 474 beschrieben.

10

15 Geeignete Kleber werden beispielsweise von Dow Corning als sogenannte Bio-PSA Kleber vertrieben. Besonders geeignet sind dabei Mischungen der Haftkleber Bio PSA Q7-4301 und Q7-4201 insbesondere im Verhältnis 40:60 bis 60:40.

Pflaster-Matrices auf Basis von Silikonklebern werden überwiegend in lösungsmittelbasierten Verfahren verarbeitet. Hierzu wird im ersten Schritt eine Lösung aus Haftklebern und Wirkstoff in einem organischen Lösungsmittel oder einem Lösungsmittelgemisch hergestellt. Im zweiten Schritt wird die Lösung ausgestrichen und laminiert und dann das Lösungsmittel entfernt. Ein solches Verfahren ist beispielsweise beschrieben in WO 99/49852.

25

Ein alternatives Verfahren, das auf die Verwendung von organischen Lösungsmitteln verzichtet, ist das Heißschmelzverfahren. Bei diesem Verfahren wird das Polymer bzw. der Haftkleber bei Temperaturen zwischen 70 und 200°C, bevorzugt zwischen 90 und 160°C und besonders bevorzugt zwischen 100 und 150 °C geschmolzen und der Wirkstoff in die homogenisierte Matrixschmelze gebracht. Nach kurzer Homogenisierung wird die wirkstoffhaltige Klebermatrix wieder abgekühlt, so daß der Wirkstoff im allgemeinen für weniger als 5 Minuten, falls gewünscht sogar weniger als 4, 3, 2 oder sogar weniger als 1 Minute thermischer Belastung ausgesetzt wird. Danach liegt der Wirkstoff in der erstarrten Polymerschmelze vor. Während des Prozesses ist der Wirkstoff von kritischen Umwelteinflüssen (Licht, Sauerstoff) weitgehend abgeschirmt.

30

35

Dieses Verfahren hat gegenüber dem lösungsmittelbasierten Verfahren den Vorteil, dass die hochreinen Basen der allgemeinen Formel I keinen Lösemiteleinflüssen ausgesetzt werden, sondern sofort in die heiße Schmelze gegeben werden können, wo sie nach kurzer Homogenisierung in der erkaltenden Polymermatrix stabilisiert werden. Das Heißschmelzverfahren wird bevorzugt in einem Extruder, z.B. in einem Doppelschneckenextruder durchgeführt, wie in WO 99/48493 beschrieben.

Silikonkleber sind bei den oben genannten Verarbeitungstemperaturen zu viskos, d.h. sie haben eine dynamische Viskosität von über 150 Pa.s. In der Patentliteratur wurden verschiedene Verfahren beschrieben, die Viskosität von Silikonklebern durch Beimischung von geeigneten Zusätzen (Weichmachern) heißschmelzfähig zu machen. Beispiele für solche Weichmacher für Silikone sind Glycerolmonolaurat oder Laurylactetat, wie in EP 835 136 beschrieben, Wachse der Formel  $R-C(O)-OR'$  wie in EP 360 467 beschrieben, Alkylmethylsiloxanwachse wie in EP 524 775 beschrieben, siloxierte Polyetherwachse, wie in EP 663 431 beschrieben oder organische Wachse, wie in US RE 36 754 beschrieben.

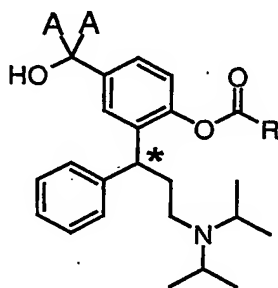
Die Weichmacher werden dem Silikonkleber im allgemeinen in einer Menge von 1-30 Gew% bezogen auf das Gesamtgemisch der heißschmelzfähigen Klebermischung zugesetzt. Bevorzugte Weichmacher sind organische Wachse, wie in US RE 36 754 beschrieben, z.B. Ozokerit, Ceresin, Paraffin, Candelila, Carnauba, Bienenwachs oder Mischungen dieser Wachse, wobei Ozokerit und Ceresin ganz besonders bevorzugt werden.

Vorgefertigte heißschmelzfähige Silikonhaftkleber, insbesondere Mischungen aus Silikonhaftklebern mit Ceresin oder Ozokerit, können bei Dow Corning, Michigan, bezogen werden. Durch den Zusatz von 10 Gew% Ceresin zu einem Silikon-Haftkleber vom Typ Q7-4301 gelingt es beispielsweise, die dynamische Viskosität des resultierenden Haftklebergemischs bei einer Verarbeitungstemperatur von 150°C von über 200 Pa.s auf unter 50 Pa.s zu senken. Eine solche silikonbasierte Haftklebermischung kann in einem Temperaturbereich von 70°C bis 200°C und insbesondere im Bereich zwischen 100°C und 150°C sehr gut im Heißschmelzverfahren verarbeitet werden.



Überraschenderweise wurde festgestellt, daß heißschmelzfähige Silikonhaftkleber ausgezeichnet zur transdermalen Verabreichung der Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet sind.

- 5 Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung der Formel I



Formel I

10

in der A die Bedeutung von Wasserstoff oder Deuterium hat, R für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl, die jeweils mit C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro, Amino, Hydroxy, Oxo, Mercapto oder Deuterium substituiert sein kann, wobei das mit „\* „ (Stern) markierte C-Atom in (R)-Konfiguration vorliegt,

15

dadurch charakterisiert, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I in einer selbstklebenden Polymerschicht (Klebermatrix) vorliegt, wobei die Klebermatrix ein aminoresistentes Silikon umfasst.

20

Vorzugsweise wird die Verbindung der Formel I in Form der freien Base, besonders bevorzugt in Form der hochreinen freien Base in die Silikonmatrix eingebracht.

Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße silikonbasierte Matrix als Wirkstoff Fesoterodin.

25

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung basiert die Klebermatrix auf einer heißschmelzfähigen Mischung aus einem silikonbasierten Haftkleber und mindestens einem Weichmacher, insbesondere einem organischen Wachs, z.B. Ozokerit.

30

Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist ein Arzneimittel zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung der allgemeinen Formel I umfassend eine Klebermatrix, die umfasst:

(a) 50-99 Gew% einer Haftklebermischung bestehend aus

(i) 70-99 Gew% eines aminoresistenten Silikonklebers,

(ii) 1-30 Gew%, bevorzugt 3-15 Gew% eines geeigneten Weichmachers, bevorzugt

eines organischen Wachses, welches besonders bevorzugt ausgewählt wird aus der Gruppe Ozokerit, Ceresin, Paraffin, Candelilla, Carnauba, Bienenwachs oder Mischungen dieser Wachse, wobei Ozokerit und Ceresin besonders bevorzugt werden,

(b) 1-40 Gew% einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die besonders bevorzugt in Form der freien Base und ganz besonders bevorzugt in Form der hochreinen freien Base in die Matrix eingebracht wird.

Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung der Formel I, wobei die Verbindung der Formel I in einer selbstklebenden Polymerschicht gelöst oder dispergiert ist, mit der Maßgabe, dass für den Fall, dass die selbstklebende Polymerschicht aus Silikonen besteht, in der die freie Base Fesoterodin in Form von Mikroreservoirien dispergiert ist, diese Silikone entweder (a) in einer Mischung mit anderen nicht-silikonbasierten Polymeren vorliegen oder (b) in einer Mischung mit Weichmachern vorliegen, wobei die Mischung eine dynamische Viskosität von unter 100 Pa.s und bevorzugt von weniger als 80 Pa.s bei Temperaturen von 200°C aufweist.

Abbildung 3 zeigt den in-vitro Flux durch Mäusehaut, der mit einem im Heißschmelzverfahren hergestellten Silikon-basierten Pflaster, das Ozokerit als Weichmacher für die Klebermatrix enthält und das die hochreine freie Base von Fesoterodin in der Klebermatrix enthält, erreicht wurde.

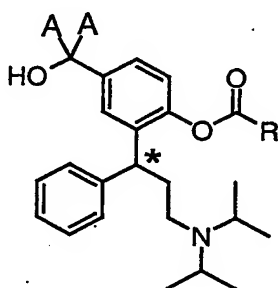
#### EVA-Kleber

EVA-Haftkleber sind heißschmelzfähige Haftkleber, die auf Ethylenvinylacetat-Copolymeren beruhen („EVA-Haftkleber“). Solche EVA-Kleber werden beispielsweise beschrieben in US 4,144,317. EVA-Kleber zeichnen sich aus durch gute Klebeeigenschaften, einfache Herstellung und Verarbeitung sowie gute Hautverträglichkeit. EVA-Kleber können bezogen werden, z.B. bei Beardow Adams (13/BA).

Zur Verarbeitung von EVA-Haftklebern im Heißschmelzverfahren gilt grundsätzlich das unter Silikonem Gesagte, wobei den EVA-Haftklebern keine Weichmacher zugesetzt werden müssen.

5

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung der Formel I



Formel I

10

15

in der A die Bedeutung von Wasserstoff oder Deuterium hat, R für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl, die jeweils mit C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro, Amino, Hydroxy, Oxo, Mercapto oder Deuterium substituiert sein kann, wobei das mit „\*“ (Stern) markierte C-Atom in (R)-Konfiguration vorliegt,

20

dadurch charakterisiert, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I in einer selbstklebenden Polymerschicht (Klebermatrix) vorliegt, wobei die Klebermatrix einen Haftkleber vom EVA-Typ enthält.

Vorzugsweise wird die Verbindung der Formel I in Form der freien Base, besonders bevorzugt in Form der hochreinen freien Base, in die EVA-Matrix eingebracht.

25

Besonders bevorzugt enthält die EVA-Matrix als Wirkstoff Fesoterodin.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die EVA-basierte Klebermatrix im Heißschmelzverfahren hergestellt worden.

30

Abbildungen 2 und 3 zeigen die in-vitro Fluxraten durch Humanhaut, bzw. Mäusehaut, die mit einem im Heißschmelzverfahren hergestellten EVA-basierten Pflaster, bei dem die

hochreine freie Base von Fesoterodin in die Klebematrix eingebracht wurde, erreicht wurden.

#### SxS-Haftkleber

5

SxS Haftkleber können sowohl im lösungsmittelbasierten Herstellverfahren als auch im Heißschmelzverfahren verarbeitet werden. Unter dem Begriff „SxS Haftkleber“ werden in der vorliegenden Patentanmeldung Styrol-Block-Copolymer-basierte Kleber verstanden, die nicht-elastomere Styrolblöcke an den Enden und elastomere Blöcke in der Mitte

10 tragen. Die elastomeren Blöcke können beispielsweise aus Polyethylenbutylen, Polyethylenpropylen, Polybutadien, Polyisobutylen oder Polyisopropen bestehen.

10

Geeignete SxS-Kleber werden beispielsweise in US 5,559,165 oder US 5,527,536 beschrieben und zeichnen sich aus durch gute Klebeeigenschaften, einfache Herstellung

15 und Verarbeitung sowie gute Hautverträglichkeit.

15

SxS-Haftkleber können sowohl kommerziell bezogen werden (z.B. als Duro Tak 378-3500 bei National Starch & Chemical) als auch mit einem Heißschmelz Extrusions-Equipment bei der Produktion der wirkstoffhaltigen Pflaster selbst hergestellt werden.

20

Dazu werden beispielsweise entsprechende Mengen (wenigstens folgender Bestandteile) eines Styrol-Block-Copolymers (z.B. Shell Kraton GX1657 oder Kraton D-1107CU) mit einem aliphatischen und/oder aromatischen Harz (z.B. Keyser Mackay Regalite R1090 oder Regalite R1010 oder Regalite R1100) und einem Öl (z.B. Shell Ondina 933 oder Ondina 941) aus den einzelnen Dosierstationen in den Extruder dosiert, dort vermischt und aufgeschmolzen. Im letzten Schritt wird in den so hergestellten Haftkleber der Wirkstoff in den Extruder eindosiert und die Masse auf Folien laminiert. Typische exemplarische Gewichtsanteile Polymer : Harz : Öl sind z.B. 100:120:20 oder 100:200:50. Durch Variation dieser Mengenanteile können die Eigenschaften des SxS-Haftklebers

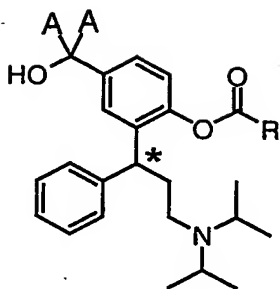
25 jeweils an die gewünschten Eigenschaften des TTS (Klebkraft, minimaler Kaltfluß, Klebezeitdauer, Freisetzungsprofil des Wirkstoffes, etc.) angepaßt werden.

25

30

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung der Formel I

35



Formel I

5 in der A die Bedeutung von Wasserstoff oder Deuterium hat, R für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl, die jeweils mit C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro, Amino, Hydroxy, Oxo, Mercapto oder Deuterium substituiert sein kann, wobei das mit „\* „ (Stern) markierte C-Atom in (R)-Konfiguration vorliegt,

10 dadurch charakterisiert, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I in einer selbstklebenden Polymerschicht (Klebermatrix) vorliegt, wobei die Klebermatrix einen Haftkleber auf SXS-Basis umfasst.

Vorzugsweise wird die Verbindung der Formel I in Form der freien Base, besonders  
15 bevorzugt in Form der hochreinen freien Base, in die SXS-Matrix eingebracht.

Besonders bevorzugt wurde in die erfindungsgemäße SXS-basierte Matrix als Wirkstoff die freie Base, ganz besonders bevorzugt die hochreine freie Base von Fesoterodin eingebracht.

20

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die SXS-basierte Klebermatrix im Heißschmelzverfahren hergestellt worden.

Abbildungen 2 und 3 zeigen die in-vitro Fluxraten durch Humanhaut, bzw. Mäusehaut, die  
25 mit einem im Heißschmelzverfahren hergestellten SxS-basierten Pflaster, bei dem die hochreine freie Base von Fesoterodin in die Klebermatrix eingebracht wurde, erreicht wurden.

Wegen der potentiell oxidativen Wirkung der SXS-Kleber, werden SXS-basierten  
30 Klebermatrices bevorzugt Antioxidanzien zugesetzt. Ein Beispiel für ein kommerziell erhältliches, geeignetes Antioxidanz ist Irganox<sup>®</sup> (CIBA).

Acrylatkleber:

5 Polyacrylate werden durch Radikal-Polymerisation von (Meth)Acrylsäure Derivaten produziert, wobei andere geeignete Verbindungen, wie z.B. Vinylacetat als weitere Monomere benutzt werden können. Zur Klarstellung sei gesagt, dass der hier gebrauchte Ausdruck „Polyacrylat“ Polymere beinhaltet, die Einheiten umfassen, die auf Acrylsäure und/oder Meth-Acrylsäure beruhen sowie Copolymere und Mischungen davon.

10 Bei der Auswahl von geeigneten Monomeren können die daraus resultierenden Haftkleber prinzipiell so dargestellt werden, dass sie spezifische Eigenschaften aufweisen, d.h. eine günstige Lösungskapazität für den Wirkstoff, eine gewünschte Beweglichkeit des Wirkstoffes in der Matrix sowie eine gewünschte Transfer-Rate über die Haut. Die Transfer-Rate wird wesentlich beschränkt durch den Distributions-Koeffizienten und die  
15 Resorption des Wirkstoffes durch die Haut.

Der drucksensitive Haftkleber des Polyacrylat-Typs kann ein Homopolymer und/oder Copolymer von mindestens einem Acrylsäure- und/oder Meth-Acrylsäure-Derivat in Form einer Lösung in einem organischen Lösungsmittel sein. Der Polyacrylat-Typ Haftkleber  
20 kann quervernetzbar oder nicht-quervernetzbar sein. Das quervernetzende Reagens verbindet die Polymerketten mittels reaktiver Gruppen mit dem Resultat erhöhter Cohäsion des Haftklebers.

25 Bevorzugt besteht der Polymer-Haftkleber des Polyacrylat-Typs mindestens aus den folgenden Monomeren:

Acrylsäure, Acrylamid, Hexyl-Acrylat, 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat, Hydroxy-Ethyl-Acrylat, Octyl-Acrylat, Butyl-Acrylat, Methyl-Acrylat, Glycidyl-Acrylat, Methyl-Acrylat, Methacrylsäure, Methacrylamid, Hexyl-Methacrylat, 2-Ethyl-Hexylamid-Acrylat, Octyl-Methacrylat, Methyl-  
30 Methacrylat, Glycidyl-Methacrylat, Vinylacetat, Vinylpyrrolidon, Allyl-Acrylat.

Bevorzugt sind die Polymer Haftkleber des Acrylat-Typs quervernetzbare Haftkleber, die aus einer Kombination der folgenden Monomere polymerisiert werden:

2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/N-Butyl-Acrylat/Butyl-Acrylat/Acrylsäure,  
35 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/N-Butyl-Acrylat/Vinylacetat/Acrylsäure,

- 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/Vinylacetat/Acrylsäure,
- 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/Vinylacetat/Allyl-Acrylat,
- 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/Vinylacetat/Divinyl-Benzol/Acrylsäure,
- 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/Vinylacetat/Allyl-Methacrylat/Acrylsäure,
- 5 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/Vinylacetat/2-Hydroxy-Ethyl-Acrylat,
- 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/Vinylacetat/2-Hydroxy-Ethyl-Methacrylat,
- 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/Fumarsäure-Diethyl-Ester/Acrylsäure,
- 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/Maleinsäure-Diethyl-Ester/2-Hydroxy-Ethyl-Acrylat.

- 10 Als bevorzugte quervernetzbare Mittel können die folgenden Verbindungen genannt werden: Diphenyl-Methan-4-Diisocyanat, Hexamethylen-Diisocyanat, Titanium-Acetylacetonat, Aluminium-Acetylacetonat, Eisen-Acetylacetonat, Zink-Acetylacetonat, Magnesium-Acetylacetonat, Zirkonium-Acetylacetonat, 2-Ethyl-1,3-Hexanediol-Titanat, Tetra-Isocetyl-Titanat, Tetra-Nonyl-Titanat, polyfunktionale Propylen-Imin-Derivate, Ether-
- 15 Derivate von Melamin-Formaldehyd-Harze, hoch methylierte Urethan-Harze, Imino-Melamin-Harze.

Die nicht-quervernetzbaren Haftkleber können bevorzugt aus einer Kombination der folgenden Monomere polymerisiert werden:

- 20 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/N-Butyl-Acrylat/Vinylacetat,
- 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/Vinylacetat,
- 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/N-Butyl-Acrylat/Vinylacetat/Allyl-Acrylat,
- 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/N-N-Butyl-Acrylat/Allyl-Methacrylat,
- 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/N-Butyl-Acrylat/Vinylacetat/Divinyl-Benzol,
- 25 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/Fumarsäure-Diethyl-Ester/Allyl-Acrylat,
- 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/Maleinsäure-Diethyl-Ester/Allyl-Acrylat,
- 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/N-Butyl-Acrylat/Acrylamid/Vinylacetat/Allyl-Acrylat,
- 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/N-Butyl-Acrylat/Iso-Butyl-Acrylat/Vinylacetat/Allyl-Acrylat.

- 30 Darüber hinaus können einige Haftkleber in Form wässriger Dispersion (Dispersionstyp) verwendet werden. Der Gebrauch dieser Dispersionstyp Haftkleber kann den Vorteil bringen, dass während des Überziehens und Trocknens keine brennbaren oder toxischen Lösungsmittel verdampfen.

Dispersionstyp Haftkleber können bevorzugt polymerisiert werden aus einer Kombination der folgenden Monomere:

N-Butyl-Acrylat/Iso-Butyl-Acrylat/Acrylsäure.

2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/N-Butyl-Acrylat/Acrylsäure,

5 2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/N-Butyl-Acrylat/2-Hydroxy-Ethyl-Acrylamid,

2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/N-Butyl-Acrylat/Vinylacetat/Acrylamid,

2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/N-Butyl-Acrylat/Vinylacetat/2-Hydroxy-Ethyl-Acrylat,

2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/N-Butyl-Acrylat/Allyl-Acrylat/Acrylsäure,

2-Ethyl-Hexyl-Acrylat/N-Butyl-Acrylat/Vinylacetat/Divinyl-Benzol.

10

Geeignete Polyacrylate zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung werden durch mehrwertige Metall-Ionen quervernetzt, um die physikalischen Eigenschaften des

Haftklebers zu verbessern oder um ihn an die spezifischen Anforderungen anzupassen.

15

Die Metall-Ionen werden normalerweise in Form von Metall-Chelaten angewandt, welche in organischen Lösungsmitteln löslich sind. Besonders geeignete quervernetzende Mittel sind Aluminium-Acetyl-Acetonat und Titanium-Acetyl-Acetonat.

20

Falls der gemäß der vorliegenden Erfindung verwendete Haftkleber ein Polyacrylat-Haftkleber ist, hängt die Löslichkeitskapazität generell vom Typ und der Menge der freien funktionalen Gruppen in dem Haftkleber ab.

25

Die zur Verwendung in der Vorrichtung der vorliegenden Erfindung am meisten bevorzugten Haftkleber sind Polyacrylate mit polaren Gruppen, insbesondere mit freien Hydroxygruppen. Beispiele solcher Haftkleber sind Polyacrylate, zu deren Herstellung polare Monomere, wie z.B. Hydroxy-Ethyl-Acrylat, Hydroxy-Ethyl-Methacrylat, Acrylsäure oder Methacrylsäure in einer Menge von ca. 1-10 % (w/w), besonders bevorzugt in einer Menge von 3-8% (w/w), ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 4-6 % (w/w) verwendet werden. Solche Haftkleber sind im Handel erhältlich unter dem Markennamen Duro-Tak® (National Starch & Chemicals; Hamburg).

30

Ganz besonders bevorzugt zum Gebrauch in der Vorrichtung der vorliegenden Erfindung sind Haftkleber des Polyacrylat-Typs, wobei Hydroxy-Ethyl-Acrylat und/oder Hydroxy-Ethyl-Methacrylat Monomere während der Polymerisation in einer Menge von 3-8 % (w/w), ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 4-6 % (w/w) beigemischt werden.

35



Solch ein Haftkleber kann entsprechend dem allgemeinen Verfahren erhalten werden, das im US Patent 5,498,418 wie folgt beschrieben wird: Der Haftkleber kann erhalten werden durch radikalische Polymerisation. Im ersten Schritt wird eine Mischung, bestehend aus 21 bis 40 Gew.-% Vinylacetat, 55 bis 70 Gew.-% eines Acrylsäure-C<sub>2-8</sub>-Alkyl-Esters und 3 bis 10 Gew.-% eines Acrylsäure-C<sub>2-4</sub>-Hydroxyl-Acryl-Esters, mit 100 Gew.-% Monomeren in der Mischung, in einem organischen Lösungsmittel hergestellt.

Im zweiten Schritt wird ein konventionelles quervernetzendes Mittel in einem organischen Lösungsmittel und - optional - der Wirkstoff in der für den beabsichtigten Gebrauch der transdermalen Vorrichtung (Pflaster) geforderten Qualität beigemischt, falls notwendig in einem organischen Lösungsmittel.

Schließlich wird in einem dritten Schritt die erhaltene Mischung des besonderen Acrylat-Vinylacetat-Copolymers in einer zusätzlichen Stufe quervernetzt, begleitet durch Erhitzen und durch Entfernen des organischen Lösungsmittels oder der Mischung von verwendeten Lösungsmitteln. Der erhaltene Wirkstoff wird in die Haftklebersubstanz auf besondere Weise durch die aufeinanderfolgende und zusätzliche Quervernetzung des speziellen Acrylat-Vinylacetat-Copolymers „eingebaut“.

Alternativ kann das Acrylat-Vinylacetat-Copolymer in Abwesenheit des Wirkstoffes polymerisiert und quervernetzt werden. Der Wirkstoff wird dann erst während der Verwendung des Acrylat-Vinylacetat-Copolymers bei der Pflasterherstellung zugesetzt. Das Acrylat-Vinylacetat-Copolymer hat eine relative Viskosität von 3,0 bis 4,2 bei 20° C.

Bevorzugt enthält die Mischung von Monomeren 2-Ethylhexylacrylat und Hydroxyethylacrylat zusätzlich zu Vinylacetat. Bevorzugt wird die anschließende Quervernetzung des speziellen Acrylat-Vinylacetat-Copolymers mit einem Titanium-Säure-Ester bestehend aus Polybutyl-Titanat und/oder Titanium-Acetylacetonat, durchgeführt, bevorzugt in einer Menge von 0,3 bis 3 Gew.-% im Verhältnis zum Gewicht des Copolymers.

Ein Prozess zur Herstellung eines TTS gemäß dieser Erfindung kann die folgenden Schritte umfassen: Als ersten Schritt Herstellung einer Lösung eines Copolymers, in welchem optional der Wirkstoff in der für den beabsichtigten Gebrauch des TTS erforderlichen Menge sowie ein konventioneller Quervernetzer oder eine Mischung davon

enthalten ist, und wobei das Copolymer erhalten wird durch die radikale Polymerisation einer Mischung von Monomeren bestehend aus 21 bis 40 Gew.-% Vinylacetat, 55 bis 70 Gew.-% einer Acrylsäure-C<sub>2-8</sub>-Alkyl-Ester und 1 bis 10 Gew.-% einer Acrylsäure-C<sub>2-4</sub>-Hydroxyalkylester, Auftrag der oben genannten Lösung in der erforderlichen Schichtdicke auf dem Schutzfilm des TTS und Entfernen des Lösungsmittels oder Mischung von Lösungsmitteln durch Erhitzen, was sich in einer zusätzlichen Quervernetzung des speziellen Acrylat-Vinylacetat-Copolymers auswirkt.

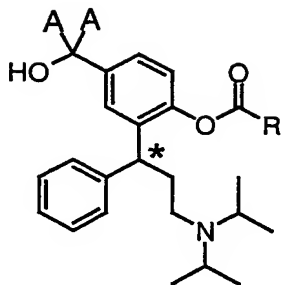
Eine Ausführungsform solch eines Prozesses ist darin charakterisiert, dass das Acrylat-Vinylacetat-Copolymer, - optional - der Wirkstoff und das quervernetzbares Mittel anfangs in einem Lösungsmittel aufgelöst werden, welches 20 bis 40 Gew.-% Ethanol oder eine Ethanol-Methanol-Mischung enthält, mit einem Verhältnis von festen Bestandteilen bestehend aus 40 bis 60 Gew.-% der Mischung des speziellen Acrylat-Vinylacetat-Copolymers, des quervernetzbares Mittels und des Wirkstoffes.

In einer anderen - bevorzugten - Ausführungsform der Erfindung wird der Wirkstoff erst nach Quervernetzung des Acrylats zur Dispersion gegeben, die dann nach Homogenisierung auf den Schutzfilm aufgetragen wird.

Ein besonderes Ausführungsbeispiel für die Zubereitung solch eines Acrylat-Vinylacetat-Haftklebers wird offenbart in US-A-5,498,418, Spalte 2, Zeile 61 bis Spalte 3, Zeile 10. Dieses Dokument wird hier als Referenz angeführt.

Ein besonders bevorzugter Haftkleber zum Gebrauch in der vorliegenden Erfindung ist der im Handel erhältliche Haftkleber Duro-Tak® 387-2287 (National Starch & Chemicals; Hamburg). In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird der Duro-Tak-Haftkleber in geeignetem Lösungsmittel mit der gewünschten Menge des Wirkstoffes gemischt und die resultierende homogene Dispersion in gewünschter Dicke ausgestrichen. Schließlich wird das Lösungsmittel oder das Lösungsmittelgemisch bei erhöhten Temperaturen (50 – 70°C) entfernt.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung der Formel I



Formel I

in der A die Bedeutung von Wasserstoff oder Deuterium hat, R für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl, die jeweils mit C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro, Amino, Hydroxy, Oxo, Mercapto oder Deuterium substituiert sein kann, wobei das mit „\*“ (Stern) markierte C-Atom in (R)-Konfiguration vorliegt,

dadurch charakterisiert, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Polymerschicht, vorzugsweise in einer selbstklebenden Polymerschicht (Klebermatrix) vorliegt, wobei die Polymerschicht mindestens ein Polymer vom Acrylat und/oder Methacrylat-Typ umfasst.

Vorzugsweise wird die Verbindung der Formel I in Form der freien Base, besonders bevorzugt in Form der hochreinen freien Base, in die Acrylat-Matrix eingebracht.

Bevorzugt wird in die erfindungsgemäße acrylatbasierte Matrix als Wirkstoff die freie Base, besonders bevorzugt die hochreine freie Base von Fesoterodin eingebracht.

Abbildung 3 zeigt die in-vitro Fluxraten durch Mäusehaut, die mit einem im Heißschmelzverfahren hergestellten Acrylat-basierten Pflaster, bei dem die hochreine freie Base von Fesoterodin in die Klebematrix eingebracht wurde, erreicht wurde.

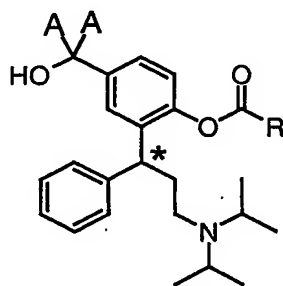
Die oben beschriebenen wirkstoffhaltigen Polymermatrices der erfindungsgemäßen transdermalen Vorrichtungen können weitere Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten. Beispiele sind Puffer, Lösungsvermittler, Kristallisationsinhibitoren, chemische Stabilisierungsmittel, Antioxidanzien, weitere Hilfsmittel zur Retardierung sowie Hautpenetrationenhancer.

Hautpenetrationsenhancer können beispielsweise zugesetzt werden, um die Wirkstoffmenge, die durch die Haut permeiert, zu vergrößern oder die Auftragsfläche der Vorrichtung zu verkleinern. Beispiele für gängige Penetrationsenhancer sind: Alkohole, insbesondere kurzkettige Alkohole wie Ethanol, Fettalkohole z.B. Laurylalkohol, Polyalkohole wie Glycerin; Amide, z.B. aromatische Amide wie N,N-Diethyl-m-Toluamid; Aminosäuren; Azone; Öle, wie z.B. Menthol oder Pfefferminzöl; Fettsäuren und deren Ester, wie z.B. Ölsäure, Laurylsäure, Isopropylmyristat oder Glycerolmonolaurat; Macrocylen, wie z.B. Cyclopentadecanon; Phospholipide wie z.B. Lecithin; 2-Pyrrolidone sowie Sulfoxide, wie z.B. Dimethylsulfoxid.

Auf Grund der guten Penetrationseigenschaften der Verbindungen der allgemeinen Formel I werden Ausführungsformen der Erfindung bevorzugt, in denen auf die Zugabe eines Enhancers verzichtet wird.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der freien Basen der Formel I zur Herstellung kontrolliert freisetzender transdermaler Arzneiformen.

Ein Aspekt der Erfindung ist daher die Verwendung einer Verbindung der Formel I



Formel I

in Form der freien Base, wobei R für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht, und wobei das mit „\*“ (Stern) markierte C-Atom in (R)-Konfiguration vorliegt, zur Herstellung eines Arzneimittels zur transdermalen Verabreichung, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I in Form der freien Base zu einer Polymerschicht, vorzugsweise einer selbstklebenden Polymerschicht (Klebermatrix) zugesetzt wird.

Bevorzugt liegt dabei die Verbindung der allgemeinen Formel I als freie Base mit einem Reinheitsgrad von wenigstens 98 Gew%, bevorzugt wenigstens 99%, besonders bevorzugt 99,5% und ganz besonders zu wenigstens 99,8% vor.

5

In einer bevorzugten Ausführungsform wird die freie Base der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines transdermalen Arzneimittels verwendet, welches

(a) eine Grundfläche von maximal 40 cm<sup>2</sup> aufweist,

10 (b) eine selbstklebende Polymerschicht umfasst, die

(b1) ein Gewicht von 30-300 g/m<sup>2</sup> aufweist,

(b2) 50-95 Gew% eines Haftklebers enthält,

(b3) eine Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Konzentration von 5-40 Gew% bezogen auf das Gesamtgewicht der Polymerschicht enthält,

15 (c) besagte Verbindung der allgemeinen Formel I über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden bei einer konstanten Fluxrate von mindestens 125 µg/h durch Humanhaut abgibt.

20 Ein typisches und bevorzugtes Beispiel für ein solches bevorzugtes Arzneimittel ist ein sogenanntes monolithisches Pflaster, bestehend aus einer wirkstoffhaltigen Klebermatrix (1), eine für die Inhaltsstoffe der Klebermatrix inerte und undurchlässige Rückschicht (2) sowie eine unmittelbar vor Gebrauch ablösbare Schutzschicht (3) umfasst (Figur 4).

25 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen transdermalen Arzneimittel wird besonders bevorzugt die hochreine Base der Verbindung (R)-2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrate (Fesoterodin) verwendet.

Wie aus Abbildung 2 und Tabelle 2 ersichtlich ist, lassen sich durch die erfindungsgemäße Verwendung der freien Basen der allgemeinen Formel I (hier: 30 Fesoterodin) transdermale Arzneimittel herstellen, die bei Beladung mit 15 Gew% Wirkstoff und einer Oberfläche von 20 cm<sup>2</sup> die Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Fluxrate von 6-7 mg pro Tag durch Humanhaut transportieren. Durch eine entsprechende Variation der Oberfläche von 5-50 cm<sup>2</sup> ist somit in einfacher Weise und ohne Rezepturänderung ein täglicher Wirkstoffflux zwischen 0,5 und 20 mg über einen 35 Zeitraum von mindestens 1 oder 2 Tagen möglich (Tabelle 3).

Durch die Variation der Wirkstoffkonzentration und der Beladung der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist zudem eine weitere Anpassung der Wirkstoffanflutung und/oder eine Kontrolle der Freisetzungsdauer möglich.

5

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen bzw. Arzneimittel sind besonders zur Behandlung von Inkontinenz, insbesondere von Dranginkontinenz, Hyperaktivität des Detrusors, Pollakisurie, Nykturie oder imperativem Harndrang geeignet.

10

Die Erfindung betrifft ferner die Herstellung der erfindungsgemäßen Vorrichtungen zur transdermalen Verabreichung.

## Ausführungsbeispiele:

### 1. Herstellung der hochreinen freien Base von Fesoterodin

#### 5 A. Herstellung der Base Fesoterodin (B, s. Abbildung 1, R= i-Pr)

Zu einer auf  $-3^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von 59,8 g (175,1 mol) (R)-2-[3-(Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenol (A, s. Abbildung 1) gelöst in 750 ml

Dichlormethan wurde unter Rühren und Eisbadkühlung eine Lösung von 18,6 g

10 Isobuttersäurechlorid in 250 ml Dichlormethan in ca. 10 Minuten zugetropft. Nach ca. 5 Minuten fiel weiße Substanz aus. Hierzu wurde unter Rühren und Eisbadkühlung eine Lösung von 17,7 g Triethylamin in 250 ml Dichlormethan in 5 Minuten zugetropft. Der Ansatz wurde nacheinander je einmal mit 250 ml Wasser, 250 ml ca. 5 %ige wässrige  $\text{NaHCO}_3$  Lösung und 250 ml Wasser gewaschen. Der über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknete

15 Dichlormethanextrakt wurde am Rotationsverdampfer bis zur Gewichtskonstanz eingeeengt, wobei ein blaßgelbes, zähflüssiges Öl übrigblieb.

Rohausbeute: 63,7g (88,5% der Theorie).

Die Reinheit von B in der HPLC betrug in diesem Beispiel 94,1 %. (Typischer Bereich für B: 90.5 % – 94.4 %).

20

#### B. Herstellung des Fumaratsalzes (E; Abbildung 1; R = i-Pr) von Fesoterodin

Eine Lösung von 41.87 g (102 mmol) (R)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester (B) in 90 ml 2-Butanon wurde unter Erwärmen mit Fumarsäure (11.81 g, 102 mmol) versetzt. Nach dem Lösen der Säure wurde langsam unter Rühren Cyclohexan (20-30 ml) bis zum Einsetzen einer Trübung zugesetzt. Man beließ den farblosen, homogenen Ansatz zunächst 18 Stunden bei Raumtemperatur, dann mehrere Stunden bei  $0^{\circ}\text{C}$ . Die ausgefallenen farblosen Kristalle wurden abgesaugt,

25

30 mit wenig Cyclohexan/2-Butanon (90:10, Vol.-%) gewaschen und im Vakuum bei  $30^{\circ}\text{C}$  getrocknet.

Ausbeute: 44,6 g (83.1 % der Theorie) des Hydrogenfumarat-Salzes (E) des (R)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester in Form farbloser Plättchen.

35

Schmp. 98.8° C, eine zweite Kristallisation aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch ergab das Produkt mit einem Schmp. von 103° C.

5  $[\alpha]_D^{20} = + 6,0$  (c = 1,0, Ethanol); - 19,3 (c = 1,0, Acetonitril).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): u.a. 6,84 ppm für  $\text{CH=}$  vom Hydrogenfumarat Anion.

10  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): u.a. 135,58 ppm und 170,56 ppm für Olefin- und Carbonylkohlenstoffe vom Hydrogenfumarat-Anion.

Die Reinheit in diesem Beispiel an E (bestimmt mit HPLC) betrug 99.2 %.

C. Herstellung der hochreinen Base Fesoterodin (B; Abbildung 1; R= i-Pr).

15

250 g (0,474 mol) kristallines (R)-2-[3-(Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)-phenyl-2-methylpropanoat-Fumarsäuresalz (E) wurde unter Rühren zu 1 l Wasser gegeben und auf 30° C erwärmt. Nach ca. 30 Minuten lag eine fast klare Lösung vor. Zu der auf RT abgekühlten Lösung wurden unter Rühren in ca. 10 Minuten 20 96,0 g Natriumhydrogencarbonat portionsweise gegeben. Zur fast klaren, farblosen Lösung wurde 1 l Dichlormethan gegeben. Nach einiger Zeit Rühren bei RT (starke  $\text{CO}_2$ -Entwicklung) wurde die Dichlormethanphase abgetrennt und nacheinander je einmal mit 0,2 Liter 5 %-iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 0,2 l Wasser gewaschen. Die filtrierte klare, farblose Dichlormethanphase wurde am Rotavapor bei 25 einer Badtemperatur von ca. 40° C bis zur Gewichtskonstanz eingeengt, wobei zuletzt Membranpumpenvakuum (Endvakuum 5 mbar) angelegt wurde. Dabei blieb (R)-2-(3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl)-4-hydroxymethylphenylisobuttersäureester (B) als ein fast farbloses viskoses Öl übrig.

30 Ausbeute: 180,6 g (92,6% der Theorie)

$[\alpha]_D^{20} = + 5,9$  (c = 1,0, Ethanol); - 6,7 (c = 1,0, Acetonitril)



NMR (CDCl<sub>3</sub>): 19,01, 19,95, 20,59, 21,12, 34,28, 36,89, 41,88, 42,32, 43,90, 48,78, 64,68, 122,57, 125, 59, 126,16, 126,86, 127,96, 128,54, 136,88, 138,82, 143,92, 147,90, 175,69 (ppm).

- 5 Die Reinheit in der HPLC betrug in diesem Beispiel 99,0 %. Typische Reinheiten liegen zwischen 98,7% und 99,5%.

<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR: Keine Resonanzsignale für das Hydrogenfumarat-Anion nachweisbar (vgl. E)

10

Die Langzeit-Lagerung erfolgt bevorzugt im Dunkeln unter Argon bei -20°C.

## 2. Herstellung der TTS-Matrices

### 15 2.1. Herstellung einer silikonbasierten Matrix im Heißschmelzverfahren

8,5 g einer silikonbasierten Haftklebermischung aus dem Silikonkleber Bio-PSA 7-4300 (Dow Corning, Michigan) mit 5 Gew.-% Ozokerit (bezogen bei Dow Corning) wurde für etwa 20 Minuten auf 150°C erhitzt, bis eine homogene Schmelze entstand. 1.5 g

- 20 Fesoterodin (hochreine freie Base) wurde zugesetzt und das Gemisch für weitere 5 Minuten bei 150°C gehalten. Die Mischung wurde dann manuell homogenisiert und auf eine vorgewärmte Folie (120°C, Spaltweite 250 µm) laminiert. Für die Freisetzungstests wurden 5 cm<sup>2</sup> Stücke ausgeschnitten.

### 25 2.2. Herstellung einer acrylatbasierten Matrix im Lösemittelverfahren

1,5 g hochreine Fesoterodin-Base wurde in Dichlormethan gelöst und zu einer Lösung von 8,5 g DuroTak<sup>R</sup> 387-2287 (in Ethylacetat) gegeben. Die resultierende Mischung wurde gerührt, bis eine homogene Dispersion erreicht wurde. Die Dispersion wurde dann

30 auf Folie ausgestrichen und getrocknet (Erichsen 100µm, 6mm/sec; Trocknungszeit: 30 Min bei 50°C).

### 2.3. Herstellung eines SXS-basierten Matrix im Heißschmelzverfahren

100 Teile SIS (Kraton D1107CU), 150 Teile Regalite R 1090, 20 Teile Ondinaöl und 1 Teil  
5 Irganox wurden Hitze bei 140°C gemischt und aufgeschmolzen. Zu je 8,5 g Schmelze  
wurden 1.5 g Fesoterodin (hochreine freie Base) zugesetzt und das Gemisch für weitere  
1-5 Minuten bei 140°C gehalten. Die Mischung wurde dann mechanisch homogenisiert  
und auf eine vorgewärmte Folie (120°C, 250 µm) laminiert. Es wurden Stücke  
gewünschter Größe ausgeschnitten.

### 2.4. Herstellung einer EVA-basierten Matrix im Heißschmelzverfahren

8,5 g des EVA-Heißschmelzklebers wurden für etwa 20 Minuten bei 160°C erhitzt bis eine  
homogene Schmelze erhalten wurde. 1,5 g bzw. 1,65 g hochreine Fesoterodin-Base  
15 wurde dazugegeben und die Mischung sodann manuell homogenisiert. Die Mischung  
wurde dann auf eine vortemperierte (120°C) Chill-Roll laminiert. Es wurden jeweils 5 cm<sup>2</sup>  
(für Permeationsexperimente) ausgeschnitten.

## **3. Freisetzungsexperimente**

### 3.1. Bestimmung des Wirkstoffflusses im Mäusehautmodell

Für die Fluxmessungen durch Mäusehaut wurde Bauch und Rücken haut einer Dicke von  
ca. 120 bis 150 µm in einer horizontalen Diffusionszelle verwendet. Medium: Phosphat-  
25 Pufferlösung (0,066 molar) pH 6,2; 32°C

Die Wirkstofffreisetzung wurde per HPLC bestimmt.

### 3.2. Bestimmung des Wirkstofffluxes im Humanhautmodell

#### (a) experimentelles Design

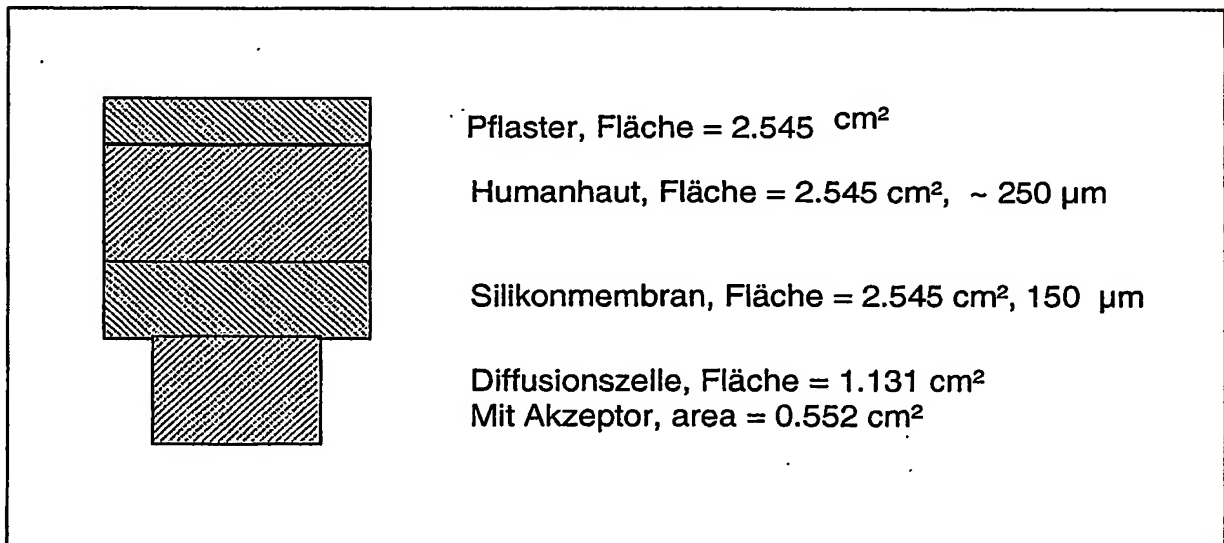
Die Bestimmung des Fesoterodinfluxes durch Humanhaut wurde im wesentlichen  
durchgeführt wie in H. Tanojo et al, J. Control Rel. 45 (1997) 41-47 beschrieben, wobei  
35 anstelle der Silikonmembran eine Dialysemembran [Diachema Dialysemembran, Typ

10.14, bezogen bei Fa. Dianorm, München, DE; hergestellt aus neutraler Zellulose, Ausschlußgröße 5000 Da, Dicke (trocken): 25 µm; Vorbehandlung gemäß Herstellerangaben] verwendet wurde.

- 5 Humanhaut wurde in einer Dicke von ca. 250 µm aus dem Abdomen gewonnen. Ein TTS mit einer Fläche von 2,545 cm<sup>2</sup> wurde auf Humanhaut gleicher Fläche aufgebracht, wobei die Haut zur Akzeptorseite hin auf einer Silikonmembran aufliegt (Schema 1). Als Akzeptorphase wurde PBS (0,066 molar) bei PH 6,2 und einer Temperatur von 32±0.5°C verwendet. Die Experimente wurden mit einem Flux von 5mL/h über 72 Stunden
- 10 durchgeführt, wobei alle 3 Stunden Proben entnommen wurden. Zu den Probenentnahmezeiten wird das Freisetzungsmedium gegen frisches, auf 32±0.5°C thermostatisiertes Medium ausgetauscht und die Menge des freigesetzten Fesoterodins per HPLC gemessen.
- 15 Die Bestimmung der Fluxrate Q(t) erfolgte bezogen auf die Fläche der Meßzelle (0.552 cm<sup>2</sup>) gemäß der Formel:

$$Q(t) = \mu\text{g}/\text{cm}^2 = \text{Konzentration Fesoterodin} \times \text{Volumen des Akzeptors} / 0.552 \text{ cm}^2$$

- 20 Schema 1:



(b) Analytik der Wirkstofffreisetzung

Die Messung des Wirkstofffluxes durch Hautpräparate erfolgte per HPLC (Säule  
5 Spherisorb 5CN 25cm) unter folgenden Bedingungen: 4 Volumenteile Acetonitril / 6  
Volumenteile H<sub>2</sub>O / 0,1% Volumenteile TFA; 35°C, 225 nm, 1ml Fluss

**4. Analytik: Bestimmung der Reinheit des Wirkstoffs**

- 10 Zur Bestimmung der chemischen Reinheit von Fesoterodin wurde eine HPLC-Methode  
verwendet, die auf der Trennung an einer stationären Umkehrphase (reversed phase)  
beruht und zur Elution einen Lösungsmittelgradienten verwendet.

Materialien (beispielhaft):

- 15 Acetonitril für die HPLC, Methansulfonsäure (<99%, Fluka), Wasser (Gereinigt, HPLC-  
Qualität), Waters Pumpe 510, Säulenofen (Waters Column Heater Modul, 35 °C),  
Probengeber (Waters Wisp 717, Injektionsvolumen 20 µL), UV-Detektor (Shimadzu SPD  
10A). Säule (150x3,9 mm, Symmetry Shield RP8, Waters Part No. WAT 200655).

20

Mobile Phase:

Acetonitril mit 0,05% Methansulfonsäure (v/v, %), Komponente A

Wasser mit 0,05% Methansulfonsäure (v/v, %), Komponente B

- 25 Gradientenprogramm: Zeit (Min.) 0,0 mit 15% Komponente A und 85% Komponente B,  
nach 15 Min. 60% A und 40% B, nach 20 Min. 15% A und 85% B. Flußrate: 1,2 ml/Min.

Die Konzentrationen der Referenzlösungen von A, B und C (Abbildung 1/4, R = i-Pr)  
betrugen 10-250 µg/mL. Bei höheren Konzentrationen trat Tailing mit Peaküberlappung  
auf.

30

Auswertung:

- Zur Auswertung nach der 100%-Methode wurden die Mittelwerte aller Peakflächen  
(Dreifachbestimmungen) addiert und gleich 100% gesetzt. Auf diesen Wert wurden die  
Flächen der einzelnen Peaks (in %) bezogen. Retentionszeiten für A, B und C (Min.): 5,9,  
35 9,0 und 12,6.

### 5. Analytik: Bestimmung des Restsalzgehaltes

Es werden 200 MHz oder 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der freien Base Fesoterodin in  $\text{CDCl}_3$  als Lösungsmittel aufgenommen und charakteristische Resonanzsignal-Gruppen elektronisch integriert, wie:

$\delta = 6,97$  ppm (Duplett, aromatischer Wasserstoff,  $\text{H}^6$ , 1H),

$\delta = 4,59$  ppm (Singulett,  $\text{HO}-\text{CH}_2$ , 2H),

10  $\delta = 4,10$  ppm (Triplett,  $\text{H}^1$ -Propyl, 1H).

Die Relation zum Resonanzsignal des Anions, z.B. Hydrogenfumarat ( $\delta = 6.84$  ppm,  $=\text{CH}-$ , 2H) ergibt den Anteil an Restsalz (in Mol-%).

Abbildung 1/4

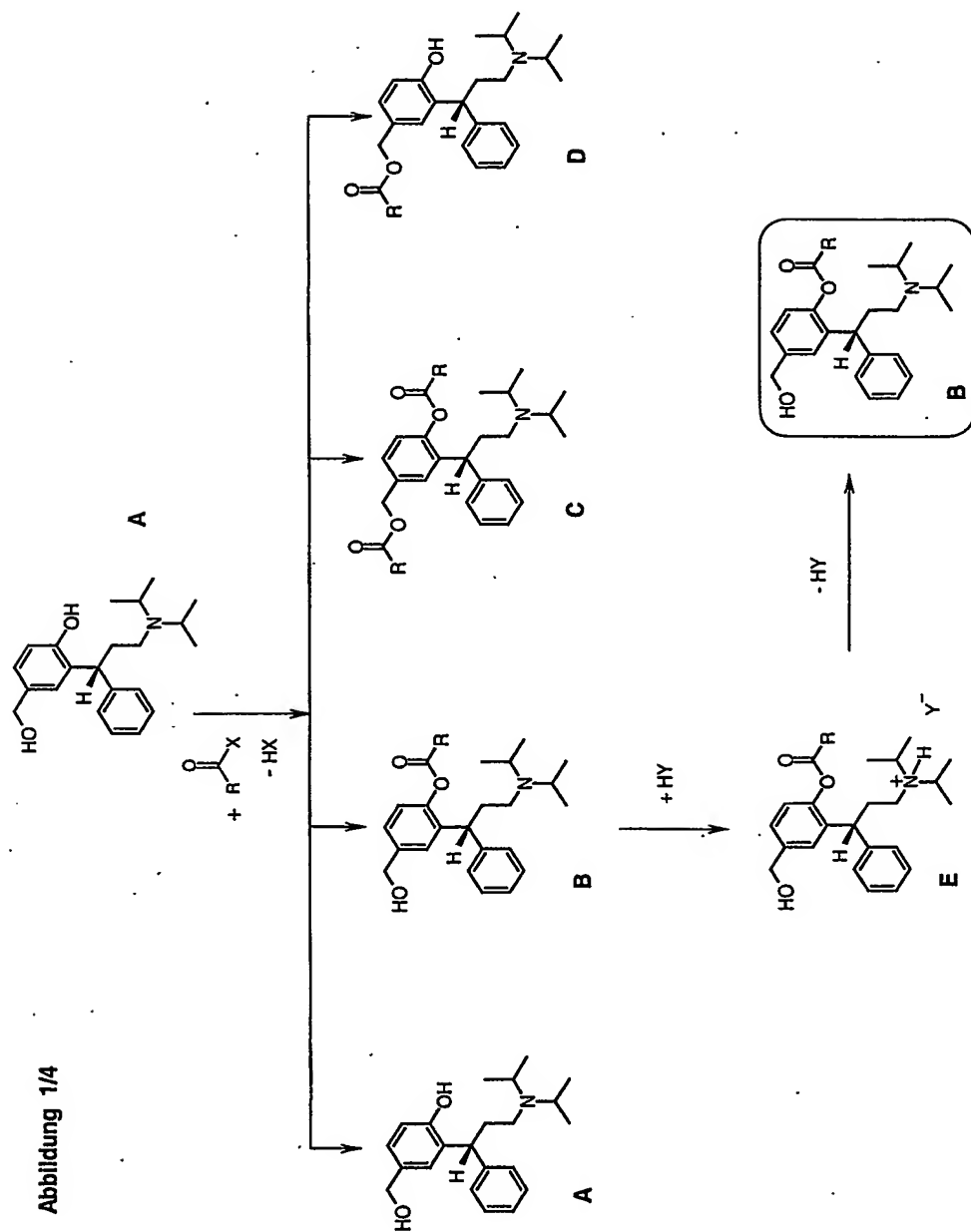


Abbildung 2/4:

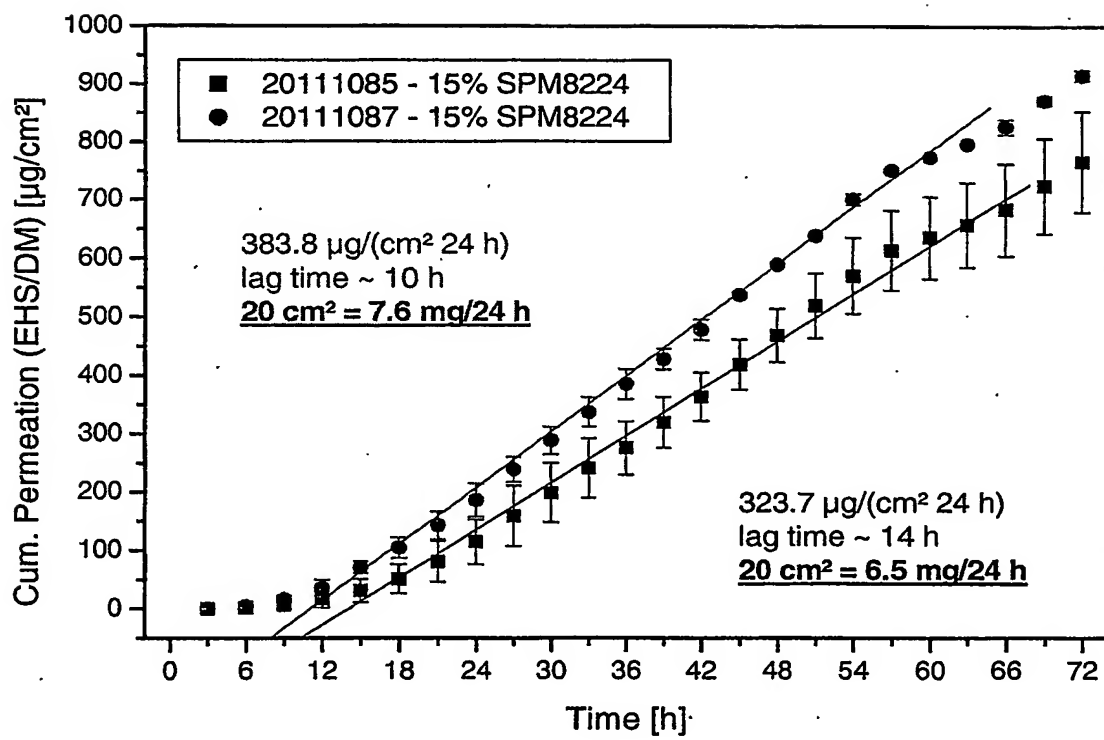


Abbildung 3/4

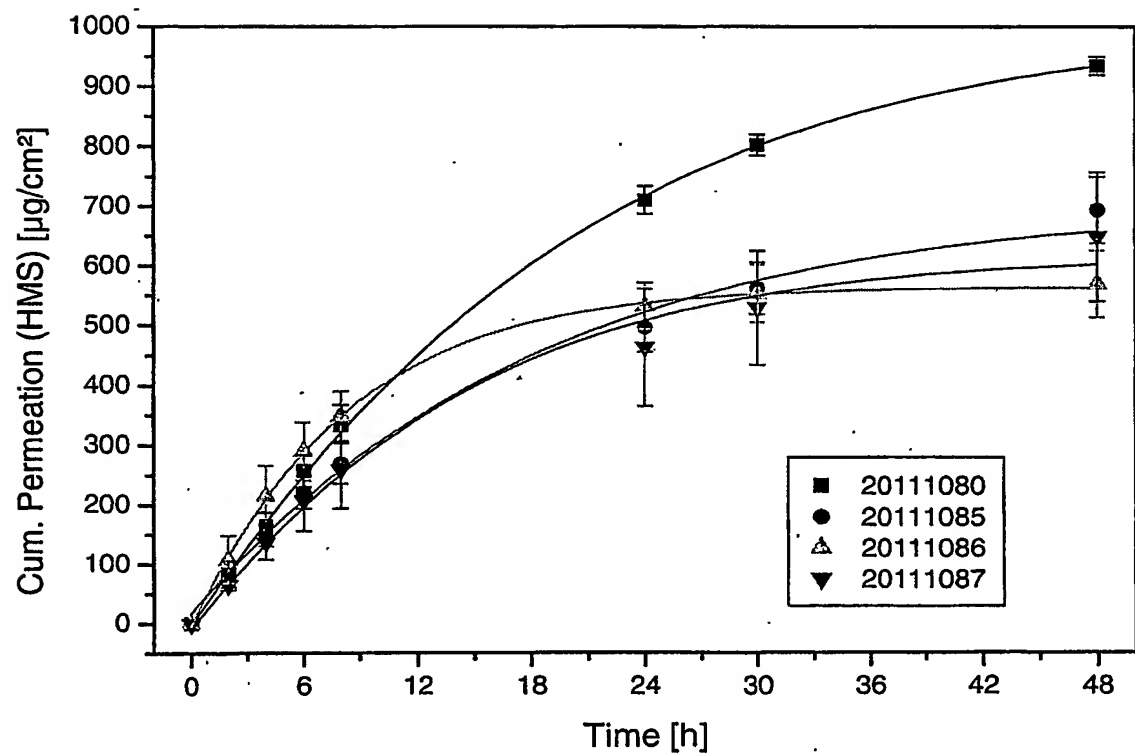
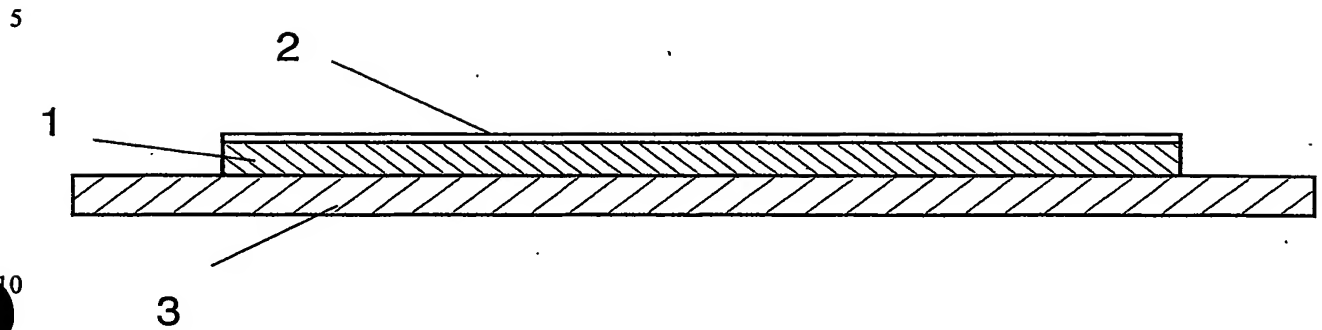


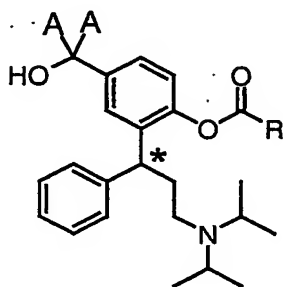


Abbildung 4/4



Schematischer Aufbau eines monolithischen TTS

## 1. Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung der Formel I



Formel I

in der A die Bedeutung von Wasserstoff oder Deuterium hat, R für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl, die jeweils mit C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro, Amino, Hydroxy, Oxo, Mercapto oder Deuterium substituiert sein kann, wobei das mit „\*“ (Stern) markierte C-Atom in (R)-Konfiguration vorliegt,

dadurch charakterisiert, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Polymerschicht vorliegt und in einer Dosis von 0,5-20 mg pro Tag durch Humanhaut freigesetzt wird.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung hergestellt wird, indem eine Verbindung der Formel I der Polymerschicht in Form der freien Base zugesetzt wird.

3. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I über mindestens 24 Stunden in einer konstanten Fluxrate durch Humanhaut freigesetzt wird.

4. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerschicht einen Haftkleber umfasst und selbstklebend ist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Haftkleber ausgewählt ist aus der Gruppe der Acrylate, Ethylenvinylacetate (EVA), Silikone oder Styrolblock-Copolymere (SXS).

5

6. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerschicht zu 50-95 Gew% aus einem SXS-Haftkleber besteht.

7. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerschicht zu 50-95 Gew% aus einem EVA-Haftkleber besteht.

10

8. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerschicht zu 50-95 Gew% aus einem Acrylat/Methacrylat-Haftkleber besteht.

15

9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerschicht zu 50-95 Gew% aus einem Silikon-Haftkleber besteht.

10. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerschicht zu 50-95 Gew% aus einer heißschmelzfähigen Mischung aus einem Silikonhaftkleber und mindestens einem Weichmacher besteht.

20

11. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R ausgewählt ist aus der Gruppe Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 1-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, tert-Butyl, iso-Butyl, Pentyl und Hexyl.

25

12. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung (R)-2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrate (Fesoterodin) ist.

30

13. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch charakterisiert, dass die Verbindung der Formel I in einem Reinheitsgrad von über 97 Gew% in die Polymermatrix eingearbeitet wurde.

14. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung

(a) eine Grundfläche von maximal  $50 \text{ cm}^2$  aufweist,

5 (b) eine selbstklebende Polymerschicht umfasst, die

(b1) ein Gewicht von  $30\text{-}300 \text{ g/m}^2$  aufweist,

(b2)  $50\text{-}95 \text{ Gew\%}$  eines Haftklebers enthält,

(b3) eine Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Konzentration von  $5\text{-}40 \text{ Gew\%}$  bezogen auf das Gesamtgewicht der Polymerschicht enthält und

10 (c) besagte Verbindung der allgemeinen Formel I über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden bei einer konstanten Fluxrate von mindestens  $4 \mu\text{g/cm}^2/\text{Stunde}$  durch Humanhaut abgibt.

15 15. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,

dass die Vorrichtung eine Grundfläche von maximal  $40 \text{ cm}^2$  aufweist und die Wirkstoffbeladung der selbstklebenden Polymerschicht  $7\text{-}30 \text{ Gew\%}$  beträgt.

16. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch charakterisiert,

20 dass die Vorrichtung eine Verbindung der Formel I in Dosis von mindestens  $3 \text{ mg}$  pro Tag über mindestens 24 Stunden in konstanter Fluxrate durch Humanhaut befördert.

17. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch charakterisiert,

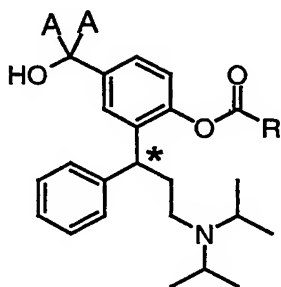
25 dass die Vorrichtung eine wirkstoffhaltige Klebermatrix (1), eine für die Inhaltsstoffe der Klebermatrix inerte und undurchlässige Rückschicht (2) sowie eine unmittelbar vor Gebrauch ablösbare Schutzschicht (3) umfasst.

18. Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung der freien Base von (R)- 2-[3-(1,1-

Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrate über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden in einer konstanten Fluxrate von mindestens

30  $4 \mu\text{g/cm}^2/\text{Stunde}$ .

## 19. Verwendung einer Verbindung der Formel I



Formel I

in der R für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl steht, und wobei das mit „\*“ (Stern) markierte C-Atom in (R)-Konfiguration vorliegt, zur Herstellung eines Arzneimittels zur transdermalen Verabreichung, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Polymerschicht vorliegt.

20. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I der Polymerschicht in Form der freien Base zugesetzt wird.

21. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet dass die Polymerschicht selbstklebend ist.

22. Verwendung nach einer der vorliegenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die wirkstoffhaltige Polymerschicht im Heißschmelzverfahren hergestellt wird.

23. Verwendung nach einer der vorliegenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die wirkstoffhaltige Polymerschicht im Lösemittelverfahren hergestellt wird.

24. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I über mindestens 24 Stunden in konstanter Fluxrate durch Humanhaut freigesetzt wird.

25. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Polymerschicht einen Haftkleber aus der Gruppe der Acrylate, Ethylenvinylacetate (EVA), Silikone oder Styrolblock-Copolymere (SxS) umfasst.

5 26. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Vorrichtung

(a) eine Grundfläche von maximal 50 cm<sup>2</sup> aufweist,

(b) eine selbstklebende Polymerschicht umfasst, die

10 (b1) ein Gewicht von 30-300 g/m<sup>2</sup> aufweist,

(b2) 50-95 Gew% eines Haftklebers enthält,

(b3) eine Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Konzentration von 5-40 Gew% bezogen auf das Gesamtgewicht der Polymerschicht enthält und

15 (c) besagte Verbindung der allgemeinen Formel I über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden bei einer konstanten Fluxrate von mindestens 4 µg/cm<sup>2</sup>/h durch Humanhaut abgibt.

20 27. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R ausgewählt ist aus der Gruppe Methyl, Ethyl, iso-Propyl, 1-Propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, tert-Butyl, iso-Butyl, Pentyl und Hexyl.

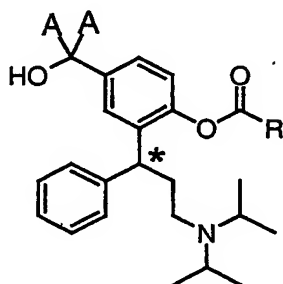
25 28. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung (R)-2-[3-(1,1-Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenyl isobutyrat (Fesoterodin) ist.

29. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Dosis von mindestens 3 mg/Tag über 24 Stunden in konstanter Fluxrate durch Humanhaut transportiert wird.

30 30. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel zur transdermalen Applikation eine Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1-16 ist.

35 31. Vorrichtung oder Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Behandlung von Inkontinenz, insbesondere Dranginkontinenz, Hyperaktivität des Detrusors, Pollakisurie, Nykturie oder imperativen Harndrang.

32. Herstellung einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1-18, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel I



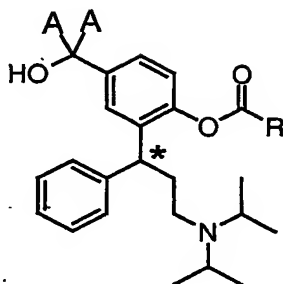
Formel I

in der A die Bedeutung von Wasserstoff oder Deuterium hat, R für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl, die jeweils mit C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro, Amino, Hydroxy, Oxo, Mercapto oder Deuterium substituiert sein kann, wobei das mit „\*“ (Stern) markierte C-Atom in (R)-Konfiguration vorliegt, in eine Polymerschicht eingebracht wird.

33. Herstellung nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I Fesoterodin ist.

## Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur transdermalen Verabreichung einer Verbindung  
5 der Formel I



Formel I

10

in der A die Bedeutung von Wasserstoff oder Deuterium hat, R für eine Gruppe steht, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder Phenyl, die jeweils mit C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Nitro, Amino, Hydroxy, Oxo, Mercapto oder Deuterium substituiert sein kann, wobei das mit „\* „ (Stern) markierte C-Atom in (R)-Konfiguration vorliegt,

15

dadurch charakterisiert, dass die Verbindung der allgemeinen Formel I in einer Polymerschicht vorliegt und in einer Dosis von 0,5-20 mg pro Tag durch Humanhaut freigesetzt wird.

20

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der besagten Verbindungen der Formel I zur Herstellung transdermaler Arzneimittel.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**